8.11.2.3. Besuch 3 – 2-wöchiger Folgebesuch: (12 bis 16 Tage nach Besuch 2)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

-Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Sammeln Sie das E-Tagebuch des Teilnehmers oder helfen Sie dem Teilnehmer dabei, die Studienanwendung von seinem persönlichen Gerät zu entfernen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.2.4. Besuch 4 – 1-monatiger Folgebesuch: (28 bis 35 Tage nach Besuch 2)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.2.5. Besuch 5 – 6-monatiger Folgebesuch: (154 bis 168 Tage nach Besuch 2)

- Erfassen Sie SAEs wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2.6. Besuch 6 – 12-monatiger Folgebesuch: (350 bis 378 Tage nach Besuch 2)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

-Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2.7. Besuch 7 – 24-monatiger Folgebesuch: (714 bis 742 Tage nach Besuch 2)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.3. Kohorte(n) der Stufe 3

8.11.3.1. Besuch 1 – Impfung 1: (Tag 1)

Vor der Einschreibung und bevor studienbezogene Verfahren durchgeführt werden, wird vom Teilnehmer eine freiwillige, schriftliche, studienspezifische Einverständniserklärung eingeholt. Jede Unterschrift auf dem ICD muss vom Unterzeichner persönlich datiert sein. Der Prüfer oder sein Beauftragter wird den ICD ebenfalls unterzeichnen. Dem Teilnehmer muss eine Kopie des unterschriebenen und datierten ICD ausgehändigt werden. Die Quelldaten müssen widerspiegeln, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor der Teilnahme an der Studie eingeholt wurde.

Es wird davon ausgegangen, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden.

-Vergeben Sie eine einzelne Teilnehmernummer über das IRT-System.

- Ermitteln Sie die Demografie des Teilnehmers (einschließlich Geburtsdatum, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit). Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.

-Besorgen Sie sich eine Anamnese von klinischer Bedeutung.

- Führen Sie eine körperliche Untersuchung einschließlich Vitalfunktionen (Gewicht, Größe, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) durch und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Erhalten Sie mithilfe des IRT-Systems die Randomisierungsnummer und die Studieninterventionszuordnungsnummer des Teilnehmers. Diese Informationen können sowohl vom verblindeten als auch vom nicht verblindeten Standortpersonal eingeholt werden.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Geben Sie ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der täglichen Temperaturen aus und geben Sie eine Gebrauchsanweisung.

- Erklären Sie die für diese Studie verfügbaren E-Tagebuch-Technologien und unterstützen Sie den Teilnehmer beim Herunterladen der Studienanwendung auf das eigene Gerät des Teilnehmers oder geben Sie bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät aus. Geben Sie Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

- Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
- Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
- Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.3.2. Besuch 2 – Impfung 2: (19 bis 23 Tage oder 56 bis 70 Tage nach Besuch 1) Das Fenster für Besuch 2 hängt von den für Phase 3 ausgewählten Dosierungsplänen ab.

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.5.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Wenn nicht, sollte der Teilnehmer keine weitere Studienintervention erhalten, sondern bleibt in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit zu bewerten (siehe Abschnitt 7.1).

-Messen Sie die Körpertemperatur des Teilnehmers.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

-Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer über ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der Tagestemperaturen verfügt.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer mit der von ihm gewählten E-Tagebuch-Plattform vertraut bleibt, bestätigen Sie die Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  -Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die E-Tagebuch-Daten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.3.3. Besuch 3 – 1-monatiger Folgebesuch (nach Impfung 2): (28 bis 35 Tage nach Besuch 2)

-Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch fertiggestellt wurde, laufen, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

-Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

-Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Sammeln Sie das E-Tagebuch des Teilnehmers oder helfen Sie dem Teilnehmer dabei, die Studienanwendung von seinem persönlichen Gerät zu entfernen.

-Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

-Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.3.4. Besuch 4 – 6-monatiger telefonischer Sicherheitskontakt: (154 bis 168 Tage nach Besuch 2)

- Kontaktieren Sie den Teilnehmer telefonisch, um die folgenden Informationen zu erhalten.
- Erfassen Sie SAEs wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.3.5. Besuch 5 – 12-monatiger Folgebesuch: (350 bis 378 Tage nach Besuch 2)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.3.6. Besuch 6 – 24-monatiger Folgebesuch: (714 bis 742 Tage nach Besuch 2)

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.12. Außerplanmäßiger Besuch wegen einer Reaktion vom Grad 3 oder vermuteter Reaktion vom Grad 4

Wenn eine lokale Reaktion vom Grad 3 (Abschnitt 8.2.2.2), systemisches Ereignis (Abschnitt 8.2.2.3) oder Fieber (Abschnitt 8.2.2.4) im E-Tagebuch gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch indiziert ist. Bei Verdacht auf eine lokale Reaktion Grad 4 (Abschnitt 8.2.2.2), systemisches Ereignis (Abschnitt 8.2.2.3) oder Fieber (Abschnitt 8.2.2.4) im E-Tagebuch gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme oder ein Besuch vor Ort stattfinden, um zu bestätigen, ob das Ereignis die Kriterien für Note 4 erfüllt.

Zur Beurteilung des Teilnehmers muss schnellstmöglich ein Besuch vor Ort geplant werden, es sei denn, einer der folgenden Punkte trifft zu:

-Der Teilnehmer kann am außerplanmäßigen Besuch nicht teilnehmen.

- Die lokale Reaktion/das systemische Ereignis liegt zum Zeitpunkt der telefonischen Kontaktaufnahme nicht mehr vor.

- Der Teilnehmer hat im E-Tagebuch einen falschen Wert eingetragen (Bestätigung eines E-Tagebuch-Dateneingabefehlers).

-Der PI oder autorisierte Bevollmächtigte stellte fest, dass dies nicht erforderlich war.

Dieser Telefonkontakt wird in der Quelldokumentation des Teilnehmers und im CRF aufgezeichnet.

Wenn der Teilnehmer nicht in der Lage ist, an dem außerplanmäßigen Besuch teilzunehmen, oder der PI oder der autorisierte Bevollmächtigte feststellt, dass dieser nicht erforderlich ist, müssen alle laufenden lokalen Reaktionen/systemischen Ereignisse beim nächsten Studienbesuch beurteilt werden.

Während des außerplanmäßigen Besuchs sollten die Reaktionen vom Prüfer oder einem medizinisch qualifizierten Mitglied des Studienpersonals wie einem Studienarzt oder einer Studienkrankenschwester beurteilt werden, je nachdem, was für die örtliche Praxis des Prüfers gilt.

- Messen Sie die Körpertemperatur (°F/°C).

- Messen Sie den minimalen und maximalen Durchmesser der Rötung (falls vorhanden).

- Messen Sie den minimalen und maximalen Durchmesser der Schwellung (falls vorhanden).

- Beurteilen Sie die Schmerzen an der Injektionsstelle (sofern vorhanden) anhand der in aufgeführten Bewertungsstufen Abschnitt 8.2.2.2.

- Bewerten Sie systemische Ereignisse (falls vorhanden) gemäß den in aufgeführten Noten Abschnitt 8.2.2.3.

- Prüfen Sie, ob weitere Befunde im Zusammenhang mit der Reaktion vorliegen, und notieren Sie diese ggf. auf der AE-Seite des CRF.

Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die Bewertungsseite für außerplanmäßige Besuche des CRF aus.

8.13. Überwachung der COVID-19-Krankheit (alle Teilnehmer)

Wenn bei einem Teilnehmer eines der folgenden Ereignisse auftritt, wird er oder sie angewiesen, sich an die Website zu wenden sofort , und wenn bestätigt, nehmen Sie so schnell wie möglich an einem Telemedizinbesuch teil, optimalerweise innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der Symptome. Beachten Sie, dass dies nicht die routinemäßige medizinische Versorgung eines Teilnehmers ersetzt. Daher sollten die Teilnehmer ermutigt werden, sich gegebenenfalls an ihren gewohnten Anbieter zu wenden.

- Eine Diagnose von COVID-19;
- Fieber;
- Neuer oder verstärkter Husten;
- Neue oder verstärkte Atemnot;
- Neue oder verstärkte Halsschmerzen;
- Neues oder verstärktes Keuchen;
- Neue oder erhöhte Sputumproduktion;
- Neue oder verstärkte verstopfte Nase;
- Neuer oder vermehrter Nasenausfluss;
- Geschmacks-/Geruchsverlust.

8.13.1. Telemedizinischer Besuch bei potenzieller COVID-19-Erkrankung: (optimalerweise innerhalb von 3 Tagen nach Ausbruch der potenziellen COVID-19-Erkrankung)

Es wird erwartet, dass dieser Telemedizin-Besuch den Austausch von Gesundheitsinformationen und -diensten über Telekommunikationstechnologien (z. B. Audio, Video, Videokonferenzsoftware) aus der Ferne beinhaltet, sodass Teilnehmer und Prüfer über Aspekte der klinischen Versorgung kommunizieren können.

Da sich die COVID-19-Erkrankung eines Teilnehmers im Laufe der Zeit weiterentwickeln kann, sind möglicherweise mehrere telemedizinische Kontakte erforderlich, um die folgenden Informationen zu erhalten:

-Notieren Sie unerwünschte Ereignisse, wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Weisen Sie den Teilnehmer an, selbst einen Nasenabstrich (mittlere Nasenmuschel) zu entnehmen und zur Beurteilung an das Zentrallabor zu versenden. Das Ergebnis dieses Abstrichs wird dem Standort zur Verfügung gestellt, sobald es verfügbar ist. Dies erfolgt jedoch nicht in Echtzeit und kann nicht als Grundlage für die direkte klinische Versorgung herangezogen werden. Daher sollte der Teilnehmer dazu ermutigt werden, gegebenenfalls die Hilfe seines gewohnten Anbieters in Anspruch zu nehmen.

- Sammeln Sie COVID-19-bezogene Standard-Klinik- und Laborinformationen. Dazu gehören unter anderem:
    - Symptome
    - Klinische Diagnose
    - Ergebnis des lokalen Labor-COVID-19-Tests
    - Komplettes Blutbild
    - C-reaktives Protein
    - Anzahl und Art aller Gesundheitskontakte; Dauer des Krankenhausaufenthaltes und des Aufenthalts auf der Intensivstation
    - Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie
    - Bedarf an Belüftung

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer nach seiner Genesung zu einem möglichen COVID-19-Rekonvaleszenzbesuch zurückkehren kann.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.13.2. Möglicher COVID-19-Rekonvaleszenzbesuch: (28 bis 35 Tage nach dem potenziellen COVID-19-Erkrankungsbesuch)

-Notieren Sie unerwünschte Ereignisse, wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

-Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Sammeln/Aktualisieren Sie COVID-19-bezogene klinische und Laborinformationen (ausführlich in Abschnitt 8.13.1).

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

9. STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Die Methodik für zusammenfassende und statistische Analysen der in dieser Studie gesammelten Daten wird hier beschrieben und in einem statistischen Analyseplan (SAP) näher erläutert, der vom Sponsor verwaltet wird. Die SAP kann gegebenenfalls die im Protokoll dargelegten Änderungen ändern; Allerdings werden alle größeren Änderungen der primären Endpunktdefinitionen oder ihrer Analysen auch in einer Protokolländerung berücksichtigt.

9.1. Schätzungen und statistische Hypothesen

9.1.1. Schätzungen

Der Schätzwert für jedes primäre, sekundäre und tertiäre/exploratorische Ziel ist in der Tabelle in beschriebenSektion 3.

Bei den primären Sicherheitszielbewertungen werden fehlende E-Tagebuch-Daten nicht unterstellt. Fehlende AE-Daten werden gemäß den Sicherheitsregeln von Pfizer angerechnet. Weitere fehlende Informationen werden nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

Die Schätzungen zur Bewertung der Immunogenitätsziele basieren auf auswertbaren Populationen hinsichtlich der Immunogenität (Abschnitt 9.3). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in der hypothetischen Situation, in der die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Antikörperergebnisse werden nicht angerechnet. Immunogenitätsergebnisse, die unter dem LLOQ liegen, werden in der Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt.

Die Schätzungen zur Bewertung der Wirksamkeitsziele basieren auf auswertbaren Wirksamkeitspopulationen (Abschnitt 9.3). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in der hypothetischen Situation, in der die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Laborergebnisse werden nicht für die Primäranalyse berücksichtigt, die Imputation fehlender Daten für den Wirksamkeitsendpunkt kann jedoch als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

9.1.2. Statistische Hypothesen

Am Ende von Stufe 3 wird die Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) bewertet. VE ist definiert als VE = 100 × (1 – IRR), wobei IRR das Infektionsratenverhältnis ist, das berechnete Verhältnis der COVID-19-Infektionsrate in der aktiven Impfstoffgruppe zur Inzidenzrate in der Placebogruppe. Die Wirksamkeitshypothese lautet:

H_0: VE ≤20 % vs. H_A: VE >20 %

wo H_0und $H_A$stellen Nullhypothese und Alternativhypothese dar. Bei Teilnehmern mit mehreren Infektionen trägt nur die erste Infektion zur VE-Berechnung im Hypothesentest bei.

Die Wirksamkeit wird nachgewiesen, wenn die Nullhypothese VE ≤ 20 % auf dem Signifikanzniveau 0,025 abgelehnt wird, d. Pearson-Methode, wie von Agresti beschrieben.[9]

9.2. Bestimmung der Stichprobengröße

Die Stichprobengröße der Studie für die ersten beiden Phasen der Studie basiert nicht auf statistischen Hypothesentests. Stufe 1 umfasst 15 Teilnehmer (Randomisierungsverhältnis von 4:1, sodass 12 einen aktiven Impfstoff und 3 ein Placebo erhalten) pro Gruppe; bis zu 56 potenzielle Gruppen sind vorgesehen; Wenn alle Gruppen vollständig eingeschrieben sind und unter der Annahme, dass nach der anfänglichen Dosissteigerung zwei Dosisstufen ausgewählt werden, entspricht dies einer Gesamtzahl von 840 Teilnehmern. Stufe 2 umfasst eine oder mehrere Impfstoffgruppen, die aus Stufe 1 ausgewählt wurden, und 225 Teilnehmer werden pro ausgewähltem Impfstoffkandidaten im Verhältnis 4:1 randomisiert, um einen aktiven Impfstoff (180 Teilnehmer) oder ein Placebo (45 Teilnehmer) zu erhalten.

Für Stufe 3, für den ausgewählten Impfstoffkandidaten/die ausgewählte Dosisstufe und die Annahme einer tatsächlichen Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) von 70 %, liefern 53 Fälle von COVID-19 eine Aussagekraft von 90 % für eine zutreffende Schlussfolgerung VE >20 %. Dies würde mit 3000 Teilnehmern pro Gruppe (Randomisierungsverhältnis 1:1) erreicht werden, basierend auf der Annahme einer Inzidenzrate von 1,7 % in der Placebogruppe und einer Nichtauswertbarkeit von 20 % der Teilnehmer.

Für Sicherheitsergebnisse,Tabelle 5zeigt die Wahrscheinlichkeit, bei einer gegebenen wahren Ereignisrate eines bestimmten UE für verschiedene Stichprobengrößen mindestens 1 UE zu beobachten. Wenn beispielsweise die tatsächliche UE-Rate 10 % beträgt und 12 Teilnehmer in einer Impfgruppe sind, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 72 %, dass mindestens 1 UE beobachtet wird.

Tabelle 5. **Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 AE durch angenommene wahre Ereignisraten mit unterschiedlichen Stichprobengrößen**

Angenommenes wahres Ereignis **Rate einer AE**	**N=12**	**N=45**	**N=180**	**N=3000**
0,10 %	0,01	0,04	0,16	0,95
0,50 %	0,06	0,20	0,59	> 0,99
1,00 %	0,11	0,36	0,84	> 0,99
2,00 %	0,22	0,60	0,97	> 0,99
3,00 %	0,31	0,75	> 0,99	> 0,99
5,00 %	0,46	0,90	> 0,99	> 0,99
7,00 %	0,58	0,96	> 0,99	> 0,99
10,00 %	0,72	0,99	> 0,99	> 0,99

9.3. Analysesätze

Für Analysezwecke werden die folgenden Populationen definiert:

Bevölkerung	**Beschreibung**
Eingeschrieben	Alle Teilnehmer, die über einen unterschriebenen ICD verfügen.
Zufällig	Alle Teilnehmer, denen im IWR-System eine Randomisierungsnummer zugewiesen wird.
Dosis 1 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die am Tag der ersten Impfung 18 bis 85 Jahre (geschichtet nach 18 bis 55 und 56 bis 85) (einschließlich) alt sind, erhalten mindestens den Impfstoff, dem sie bei der ersten Dosis zufällig zugeteilt werden 1 gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis 21 Tage nach Dosis 1, Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters nach Dosis 1 und keine weiteren größeren Protokollabweichungen, wie vom Arzt festgestellt.
Dosis 2 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die am Tag der ersten Impfung 18 bis 85 Jahre (geschichtet nach 18 bis 55 und 56 bis 85) (einschließlich) alt sind, innerhalb des vordefinierten Zeitfensters zwei randomisierte Impfungen erhalten und mindestens eine gültige und bestimmte Immunogenität aufweisen Ergebnis nach Dosis 2, Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters nach Dosis 2 und keine weiteren größeren Protokollabweichungen, wie vom Arzt festgestellt.
Dosis 1, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis 21 Tage nach Dosis 1 erhalten.
Dosis 2, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis 14 Tage nach Dosis 2 erhalten.

Bevölkerung	Beschreibung
Bewertbare Wirksamkeit	Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die am Tag der ersten Impfung zwischen 18 und 85 Jahren (einschließlich) alt sind, erhalten 2 Impfungen, die innerhalb des vordefinierten Fensters randomisiert wurden, die Wirksamkeitsmessung erfolgt nach Dosis 2 und es liegen keine weiteren größeren Protokollabweichungen vor, wie vom Arzt festgestellt.
Allverfügbare Wirksamkeit	Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die am Tag der ersten Impfung zwischen 18 und 85 Jahren (einschließlich) alt sind, mindestens eine Impfung erhalten und nach Dosis 2 die Wirksamkeitsmessung durchführen lassen.
Sicherheit	Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten und deren Sicherheitsdaten nach jeder Dosis bewertet werden.

9.4. Statistische Analysen

Das SAP wird vor der Datenbanksperre für die geplanten Analysen entwickelt und finalisiertAbschnitt 9.5.1. Es beschreibt die Teilnehmerpopulationen, die in die Analysen einbezogen werden sollen, und die Verfahren zur Berücksichtigung fehlender, ungenutzter und falscher Daten. Dieser Abschnitt bietet eine Zusammenfassung der geplanten statistischen Analysen der primären, sekundären und tertiären/exploratorischen Endpunkte.

9.4.1. Immunogenitätsanalysen

Die statistische Analyse der Immunogenitätsergebnisse basiert in erster Linie auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen, wie in definiertAbschnitt 9.3.

Eine zusätzliche Analyse wird basierend auf den gesamten verfügbaren Populationen durchgeführt, wenn zwischen der gesamten verfügbaren Immunogenitätspopulation und der auswertbaren Immunogenitätspopulation ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Sekundär Immunogenität	**Geometrische mittlere Titer/Konzentrationen (GMTs/GMCs) von SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstitern und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischen Bindungsantikörpern und RBD-spezifischen Bindungsantikörpern** Für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel werden für jede Untersuchung GMTs/GMCs und zweiseitige 95 %-KIs bereitgestellt Produkt (aktiv/Placebo) innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und zu jedem der folgenden Zeitpunkte: - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 -Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 Geometrische Mittelwerte und die zugehörigen zweiseitigen KIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse anschließend potenziert werden. **GMFRs von SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstitern und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischen Bindungsantikörpern und RBD-spezifischen Bindungsantikörpern** Für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Antikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsspiegel werden die GMFRs und 2-seitigen 95 %-KIs für jedes Prüfpräparat bereitgestellt Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte: - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 -Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet und zurücktransformiert

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	zum Originalmaßstab. Zweiseitige CIs werden erhalten, indem CIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse berechnet und die Grenzwerte zurück in die ursprüngliche Skala transformiert werden. **Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg der SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstiter und der SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischen Bindungsantikörper und RBD-spezifischen Bindungsantikörper** Für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Antikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsspiegel, Prozentsätze (und zweiseitige 95 %-KIs) der Teilnehmer mit ≥4-fachem Anstieg werden für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte bereitgestellt: - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 -Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 Zur Berechnung der CIs wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. **Der GMR des SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serum-Neutralisierungstiters steigt um ein Vielfaches auf den SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischen Antikörper und den SARS-CoV-2-RBD-spezifischen Bindungsantikörper** Für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel werden die GMRs und 2-seitigen 95 %-KIs für jedes Prüfpräparat bereitgestellt Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte: - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 -Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	GMRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten sowohl für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter als auch für SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Antikörper/SARS-CoV-2-RBD-spezifische Bindungsantikörper zu jedem Zeitpunkt beschränkt. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter minus SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischer Antikörper für jeden Teilnehmer) berechnet und zurücktransformiert der Originalmaßstab. Zweiseitige CIs werden erhalten, indem CIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse berechnet und die Grenzwerte zurück in die ursprüngliche Skala transformiert werden. Die gleichen Analysemethoden werden auf die Immunogenitätsendpunkte in den Stufen 2 und 3 angewendet. Für alle Immunogenitätsendpunkte basiert die Analyse auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen von Dosis 1 und Dosis 2. Eine zusätzliche Analyse wird auf der Grundlage aller verfügbaren Immunogenitätspopulationen durchgeführt, wenn zwischen den vollständig verfügbaren Immunogenitätspopulationen und den auswertbaren Immunogenitätspopulationen ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Fehlende serologische Daten werden nicht unterstellt.
Tertiär/ explorativ Immunogenität	**Korrelation einer RT-PCR-bestätigten COVID-19-Infektion und Seropositivität/Serokonversion, gemessen durch Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörper** Wenn ausreichende Daten gesammelt werden, werden Prozentsätze (und zweiseitige 95 %-KIs) der Teilnehmer mit bestätigten COVID-19- und Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegeln nach Dosis 1 und nach Dosis 2 bereitgestellt. **RCDCs für Immunogenitätsergebnisse** Es werden empirische RCDCs für SARS-CoV-2-spezifische WT-Serumneutralisierungstiter, SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifische Antikörper und RBD-spezifische Bindungsantikörper nach Dosis 1 und nach Dosis 2 bereitgestellt.

9.4.2. Wirksamkeitsanalysen

Die statistische Analyse der Wirksamkeit basiert auf der auswertbaren Wirksamkeitspopulation (Primäranalyse) und der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation, wie in definiertAbschnitt 9.3.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Sekundäre Wirksamkeit	**Verhältnis der COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe** Die Wirksamkeit des Impfstoffs wird mit 100 × (1 – IRR) geschätzt, wobei IRR das Infektionsratenverhältnis ist, das berechnete Verhältnis der COVID-19-Infektionsinzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der aktiven Impfstoffgruppe zur entsprechenden Inzidenz in der Gruppe Placebogruppe nach 2 Dosen. Das zweiseitige 95 %-KI für VE wird mithilfe der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet. Die Analyse basiert auf der auswertbaren Wirksamkeitspopulation und der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation. Für die Primäranalyse werden fehlende Wirksamkeitsdaten nicht imputiert. Eine Sensitivitätsanalyse kann durch Imputation fehlender Werte durchgeführt werden; Einzelheiten werden im SAP bekannt gegeben.

9.4.3. Sicherheitsanalysen

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Primär	- Beschreibende Statistiken werden für jeden Reaktogenitätsendpunkt für jede Dosis und Impfstoffgruppe bereitgestellt. Lokale Reaktionen und systemische Ereignisse von Tag 1 bis Tag 7 nach jeder Impfung werden nach Schweregrad kumulativ über alle Schweregrade hinweg dargestellt. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen Clopper-Pearson-95-%-KIs. - Für Sentinel-Kohorten der Stufe 1 werden deskriptive Statistiken für abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1 und 7 Tage nach Dosis 2 bereitgestellt, einschließlich der Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tage danach Dosis 1 und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs nach Clopper-Pearson. - UE werden gemäß den Begriffen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kategorisiert. Zur Zusammenfassung von UEs wird ein dreistufiger Ansatz verwendet. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt: (1) Ereignisse der Stufe 1 sind vorab festgelegte Ereignisse von klinischer Bedeutung und werden in einer Liste im Sicherheitsüberprüfungsplan des Produkts identifiziert; (2) Ereignisse der Stufe 2 sind solche, die nicht zur Stufe 1 gehören, aber als „relativ häufig" gelten; Ein von MedDRA bevorzugter Begriff ist

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	als Ereignis der Stufe 2 definiert, wenn mindestens 1 % der Teilnehmer in mindestens einer Impfgruppe das Ereignis melden; und (3) Veranstaltungen der Stufe 3 sind solche, die weder Veranstaltungen der Stufe 1 noch der Stufe 2 sind. Für Ereignisse der Stufe 1 und 2 zweiseitige 95 %-KIs für den Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse auf der Grundlage der Miettinen- und Nurminen-Methode meldeten[10] wird zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 auch die asymptotischen p-Werte für den Unterschied zwischen den Gruppen im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse gemeldet haben, dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. - Für alle UE-Ereignisse für jede Impfstoffgruppe werden beschreibende zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Prozentsätze und zugehörige Clopper-Pearson-95 %-KIs) bereitgestellt. - SUE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Für jede Impfstoffgruppe werden Zahlen, Prozentsätze und die zugehörigen Clopper-Pearson-95 %-Konfidenzintervalle der SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis angegeben. - Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Die Teilnehmer werden entsprechend der Impfstoffgruppe zusammengefasst welche Prüfpräparate sie tatsächlich erhalten haben. Fehlende E-Tagebuch-Daten werden nicht angerechnet; Fehlende AE-Daten werden gemäß den Pfizer-Sicherheitsregeln behandelt.
Sekundär	-Nicht anwendbar (N/A)
Explorativ	-N / A

9.4.4. Andere Analysen

Die Verhältnisse von (GMFR A zu GMFR B) und (GMFR A zu GMFR C) können untersucht werden, wobei GMFR A das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-spezifischen WT-Serumneutralisierungstiters zum Zeitpunkt nach der Impfung ist zum entsprechenden Titer zum Zeitpunkt vor der Impfung, GFMR B ist das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Spike-Protein-spezifischen Bindungsantikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung und GMFR C ist das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-RBD-spezifischen Bindungsantikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung.

9.5. Zwischenanalysen

In dieser Studie ist keine formelle Zwischenanalyse geplant. Da es sich um eine offene Sponsorenstudie in den Phasen 1 und 2 handelt, kann der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durchführen, um die Sicherheit zu bewerten, Entscheidungen zur Dosissteigerung zu erleichtern und/oder die klinische Entwicklung zu unterstützen.

9.5.1. Analysezeitpunkt

Statistische Analysen werden durchgeführt, wenn folgende Daten verfügbar sind:

- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 3 Wochen nach Dosis 2 für Stufe 1.
- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 3 Wochen nach Dosis 2 für Stufe 2.
- Vollständige Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsanalyse, sobald vollständige Daten für alle Teilnehmer für Stufe 3 verfügbar sind.

9.6. Datenüberwachungsausschuss oder anderer unabhängiger Aufsichtsausschuss

In dieser Studie werden ein IRC und ein DMC verwendet. Das IRC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst nur interne Mitglieder. Das DMC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst ausschließlich externe Mitglieder. Die IRC- und DMC-Charta beschreiben die Rolle des IRC und des DMC ausführlicher.

Zu den Aufgaben des IRC gehören:

- Überprüfung der Sicherheitsdaten, um Dosiserhöhungen zu ermöglichen
- Überprüfung der Sicherheitsdaten im Falle der Einhaltung einer Halteregel
- Überprüfung der Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, um:
  - Erlauben Sie Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren, fortzufahren
  - Wählen Sie den/die Impfstoffkandidaten/Dosisstufe(n) und den/die Zeitplan(e) aus, um mit Stufe 2 fortzufahren
  - Wählen Sie den/die Impfstoffkandidaten/Dosisstufe(n) und den/die Zeitplan(e) aus, um mit Stufe 3 fortzufahren
- Überprüfung aller verfügbaren Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie generiert wurden, um Folgendes festzustellen:
  - Ob irgendwelche Gruppen nicht gestartet werden dürfen
  - Ob Gruppen vorzeitig beendet werden dürfen

- Ob Gruppen hinzugefügt werden dürfen, deren Dosisstufen unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegen oder zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegen

-Zeitgleiche Überprüfung aller NAAT-bestätigten COVID-19-Erkrankungen

Das DMC ist gemäß der Charta für die laufende Überwachung der Sicherheit der Studienteilnehmer verantwortlich. Dies kann Folgendes umfassen, ist aber nicht darauf beschränkt:

- Gleichzeitige Überprüfung der damit verbundenen Nebenwirkungen bis zu 1 Monat nach Abschluss des Impfplans
- Gleichzeitige Überprüfung aller SAEs bis zu 6 Monate nach Abschluss des Impfplans

-Zeitgleiche Überprüfung aller NAAT-bestätigten COVID-19-Erkrankungen

Die Empfehlungen des DMC zur Änderung der Durchführung der Studie werden zur endgültigen Entscheidung an das zuständige Pfizer-Personal weitergeleitet. Pfizer wird solche Entscheidungen, die Zusammenfassungen aggregierter Analysen von Sicherheitsdaten umfassen können, gegebenenfalls an die Aufsichtsbehörden weiterleiten.

10. UNTERSTÜTZENDE DOKUMENTATION UND BETRIEBLICHE ÜBERLEGUNGEN

10.1. Anhang 1: Regulatorische, ethische und studienaufsichtliche Überlegungen

10.1.1. Regulatorische und ethische Überlegungen

Diese Studie wird gemäß dem Protokoll und mit Folgendem durchgeführt:

- Konsens ethischer Grundsätze, abgeleitet aus internationalen Richtlinien, einschließlich der Deklaration von Helsinki und den internationalen ethischen Richtlinien von CIOMS;

- Anwendbare ICH GCP-Richtlinien;

- Anwendbare Gesetze und Vorschriften, einschließlich geltender Datenschutzgesetze.

Das Protokoll, Protokolländerungen, ICD, SRSD(s) und andere relevante Dokumente (z. B. Werbung) müssen vom Sponsor überprüft und genehmigt und vom Prüfer einem IRB/EC vorgelegt und zuvor vom IRB/EC überprüft und genehmigt werden Die Studie wird eingeleitet.

Jegliche Änderungen am Protokoll erfordern die Genehmigung des IRB/der Europäischen Kommission, bevor Änderungen am Studiendesign umgesetzt werden, mit Ausnahme von Änderungen, die zur Beseitigung einer unmittelbaren Gefahr für die Studienteilnehmer erforderlich sind.

Der Ermittler ist für Folgendes verantwortlich:

- Bereitstellung schriftlicher Zusammenfassungen des Status der Studie an das IRB/EC jährlich oder häufiger gemäß den vom IRB/EC festgelegten Anforderungen, Richtlinien und Verfahren;

- Benachrichtigung des IRB/EC über SAEs oder andere wichtige Sicherheitsbefunde gemäß den IRB/EC-Verfahren;

- Überwachung der Durchführung der Studie vor Ort und Einhaltung der Anforderungen von 21 CFR, ICH-Richtlinien, IRB/EC, europäischer Verordnung 536/2014 für klinische Studien (falls zutreffend) und aller anderen geltenden lokalen Vorschriften.

10.1.1.1. Meldung von Sicherheitsproblemen und schwerwiegenden Verstößen gegen das Protokoll oder ICH GCP

Im Falle eines Verbots oder einer Einschränkung (z. B. klinische Aussetzung) durch eine zuständige Regulierungsbehörde in irgendeinem Teil der Welt oder wenn dem Prüfer neue Informationen bekannt sind, die die Bewertung der Vorteile und Risiken der Studie beeinflussen könnten Im Falle einer Intervention sollte Pfizer unverzüglich informiert werden.

Darüber hinaus wird der Prüfer Pfizer unverzüglich über alle dringenden Sicherheitsmaßnahmen informieren, die der Prüfer ergriffen hat, um die Studienteilnehmer vor unmittelbaren Gefahren zu schützen, sowie über alle schwerwiegenden Verstöße gegen dieses Protokoll oder die ICH GCP, von denen der Prüfer Kenntnis erlangt.

10.1.2. Prozess der Einwilligung nach Aufklärung

Der Prüfer oder sein Vertreter erklärt dem Teilnehmer die Art der Studie und beantwortet alle Fragen zur Studie. Dem Teilnehmer sollte ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, Fragen zu stellen und zu entscheiden, ob er an der Studie teilnehmen möchte oder nicht.

Die Teilnehmer müssen darüber informiert werden, dass ihre Teilnahme freiwillig ist. Die Teilnehmer müssen eine Einverständniserklärung unterzeichnen, die den Anforderungen von 21 CFR 50, lokalen Vorschriften, ICH-Richtlinien, HIPAA-Anforderungen (sofern zutreffend) und dem IRB/EC oder dem Studienzentrum entspricht.

Der Prüfer muss sicherstellen, dass jeder Studienteilnehmer umfassend über die Art und Ziele der Studie, die Weitergabe von Daten im Zusammenhang mit der Studie und mögliche mit der Teilnahme verbundene Risiken, einschließlich der Risiken im Zusammenhang mit der Verarbeitung der personenbezogenen Daten des Teilnehmers, informiert ist.

Der Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass seine persönlichen studienbezogenen Daten vom Sponsor gemäß den örtlichen Datenschutzgesetzen verwendet werden. Auch der Grad der Offenlegung muss dem Teilnehmer erläutert werden.

Der Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass seine Krankenakten von Prüfern der klinischen Qualitätssicherung oder anderem vom Sponsor ernannten autorisierten Personal, von entsprechenden IRB/EC-Mitgliedern und von Inspektoren von Aufsichtsbehörden geprüft werden können.

Der Prüfer muss außerdem sicherstellen, dass jeder Studienteilnehmer umfassend über sein Recht auf Zugang und Berichtigung seiner personenbezogenen Daten sowie auf Widerruf der Einwilligung zur Verarbeitung seiner personenbezogenen Daten informiert ist.

Die Krankenakte muss eine Erklärung darüber enthalten, dass die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt wurde, bevor der Teilnehmer in die Studie aufgenommen wurde, sowie das Datum, an dem die schriftliche Einwilligung eingeholt wurde. Die bevollmächtigte Person, die die Einverständniserklärung einholt, muss auch den ICD unterzeichnen.

Die Teilnehmer müssen während ihrer Teilnahme an der Studie erneut mit der aktuellsten Version des ICD(s) einverstanden sein.

Dem Teilnehmer muss eine Kopie des/der ICD(s) ausgehändigt werden. Teilnehmer, die erneut überprüft werden, müssen einen neuen ICD unterschreiben.

Sofern dies nicht durch örtliche Anforderungen oder eine IRB/EC-Entscheidung verboten ist, wird das ICD einen separaten Abschnitt enthalten, der sich mit der Verwendung von Proben für optionale zusätzliche Forschung befasst. Die optionale Zusatzuntersuchung erfordert keine weitere Probenentnahme. Der Prüfer oder autorisierte Beauftragte erklärt jedem Teilnehmer die Ziele der zusätzlichen Forschung. Den Teilnehmern wird mitgeteilt, dass es ihnen freisteht, die Teilnahme abzulehnen und ihre Einwilligung jederzeit und aus beliebigem Grund während der Speicherdauer zu widerrufen.

10.1.3. Datenschutz

Alle Parteien werden alle geltenden Gesetze einhalten, einschließlich der Gesetze zur Umsetzung organisatorischer und technischer Maßnahmen zum Schutz der Teilnehmerdaten.

Die persönlichen Daten der Teilnehmer werden am Studienort in verschlüsselter elektronischer und/oder Papierform gespeichert und passwortgeschützt oder in einem verschlossenen Raum gesichert, um sicherzustellen, dass nur autorisiertes Studienpersonal Zugriff hat. Das Studienzentrum wird geeignete technische und organisatorische Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass die personenbezogenen Daten im Katastrophenfall wiederhergestellt werden können. Im Falle eines potenziellen Verstoßes gegen den Schutz personenbezogener Daten ist das Studienzentrum dafür verantwortlich, festzustellen, ob tatsächlich ein Verstoß gegen den Schutz personenbezogener Daten vorliegt, und, wenn ja, die gesetzlich vorgeschriebenen Benachrichtigungen über den Verstoß bereitzustellen.

Um die Rechte und Freiheiten der Teilnehmer bei der Verarbeitung personenbezogener Daten zu schützen, wird den Teilnehmern ein einziger, teilnehmerspezifischer Zahlencode zugewiesen. Alle an den Sponsor übermittelten Teilnehmerdatensätze oder Datensätze enthalten den Zahlencode; Teilnehmernamen werden nicht übertragen. Alle anderen an den Sponsor übermittelten identifizierbaren Daten werden durch diesen einzigen, teilnehmerspezifischen Code identifiziert. Das Studienzentrum führt eine vertrauliche Liste der Teilnehmer, die an der Studie teilgenommen haben, und verknüpft den Zahlencode jedes Teilnehmers mit seiner tatsächlichen Identität und der Identifizierung der Krankenakte. Im Falle einer Datenübertragung schützt der Sponsor die Vertraulichkeit der personenbezogenen Daten der Teilnehmer im Einklang mit der Vereinbarung zur klinischen Studie und den geltenden Datenschutzgesetzen.

10.1.4. Verbreitung klinischer Studiendaten

Pfizer erfüllt seine Verpflichtung zur Veröffentlichung klinischer Studienergebnisse durch die Veröffentlichung der Studienergebnisse auf www.clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov), EudraCT und/oder www.pfizer.com und anderen öffentlichen Registern im Einklang mit den geltenden lokalen Gesetzen /Vorschriften. Darüber hinaus meldet Pfizer gemäß seinen SOPs Studienergebnisse außerhalb der Anforderungen lokaler Gesetze/ Vorschriften.

In allen Fällen werden die Studienergebnisse von Pfizer objektiv, genau, ausgewogen und vollständig gemeldet und zwar unabhängig vom Ergebnis der Studie oder dem Land, in dem die Studie durchgeführt wurde.

<u>www.clinicaltrials.gov</u>

Pfizer veröffentlicht auf www.clinicaltrials.gov klinische Studienergebnisse für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien (durchgeführt an Patienten), die die Sicherheit und/oder Wirksamkeit eines Produkts bewerten, unabhängig vom geografischen Standort, an dem die Studie durchgeführt wird. Diese Ergebnisse werden gemäß dem im US-Recht festgelegten Format und Zeitrahmen zur Veröffentlichung eingereicht.

<u>EudraCT</u>

Pfizer veröffentlicht klinische Studienergebnisse auf EudraCT für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien in Übereinstimmung mit dem Format und den Zeitplänen, die in den EU-Anforderungen festgelegt sind.

www.pfizer.com

Pfizer veröffentlicht öffentliche Offenlegungszusammenfassungen (CSR-Zusammenfassungen, in denen alle Daten entfernt wurden, die zur Identifizierung einzelner Teilnehmer verwendet werden könnten) für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien auf www.pfizer.com. Gleichzeitig werden die entsprechenden Studienergebnisse auf www.clinicaltrials veröffentlicht .gov.

Dokumente in Paketen/Anträgen zur Marktzulassung

Pfizer hält sich an die Richtlinie 0070 der Europäischen Union, die proaktive Veröffentlichung klinischer Daten auf der EMA-Website. Zu den klinischen Daten gemäß Phase 1 dieser Richtlinie gehören klinische Übersichten, klinische Zusammenfassungen, CSRs und Anhänge mit dem Protokoll und Protokolländerungen, Proben-CRFs und statistischen Methoden. Klinische Daten umfassen gemäß Phase 2 dieser Richtlinie die Veröffentlichung individueller Teilnehmerdaten. Die Richtlinie 0070 gilt seitdem für neue Zulassungsanträge, die über das zentralisierte Verfahren eingereicht werden
01.01.2015 und seit 01.07.2015 werden Anträge auf Linienerweiterungen und neue Indikationen im zentralisierten Verfahren eingereicht.

Datenübertragung

Pfizer bietet Forschern sicheren Zugriff auf Daten auf Patientenebene oder vollständige CSRs zum Zwecke „echter wissenschaftlicher Forschung“, die zum wissenschaftlichen Verständnis der Krankheit, des Zielmoleküls oder der Wirkstoffklasse beiträgt. Pfizer wird Daten aus diesen Studien zur Verfügung stellen
24 Monate nach Studienabschluss. Daten auf Patientenebene werden gemäß den geltenden Datenschutzgesetzen und -vorschriften anonymisiert. Bei Kundenbetreuern werden personenbezogene Daten geschwärzt.

Datenanfragen von qualifizierten Forschern mit den entsprechenden Kompetenzen zur Durchführung der vorgeschlagenen Analysen werden berücksichtigt. Den Forschungsteams muss ein Biostatistiker angehören. Die Daten werden nicht an Bewerber mit erheblichen Interessenkonflikten weitergegeben, einschließlich Personen, die Zugang zu kommerziellen/ wettbewerblichen oder rechtlichen Zwecken beantragen.

10.1.5. Datenqualitätssicherung

Alle Teilnehmerdaten im Zusammenhang mit der Studie werden auf gedrucktem oder elektronischem CRF aufgezeichnet, sofern sie nicht elektronisch an den Sponsor oder Beauftragten übermittelt werden (z. B. Labordaten). Der Prüfer ist dafür verantwortlich, durch physische oder elektronische Unterzeichnung des CRF zu überprüfen, ob die Dateneingaben korrekt und korrekt sind.

Der Prüfer muss eine genaue Dokumentation (Quelldaten) führen, die die im CRF eingegebenen Informationen unterstützt.

Der Prüfer muss sicherstellen, dass die CRFs sicher am Studienort in verschlüsselter elektronischer und/oder Papierform gespeichert und passwortgeschützt oder in einem verschlossenen Raum gesichert sind, um den Zugriff unbefugter Dritter zu verhindern.

Der Prüfer muss studienbezogene Überwachung, Audits, IRB/EC-Überprüfung und Inspektionen durch Aufsichtsbehörden zulassen und direkten Zugriff auf Quelldatendokumente gewähren. Diese Überprüfung kann auch nach Abschluss des Studiums erfolgen. Es ist wichtig, dass der/die Prüfer und sein zuständiges Personal während der Überwachungsbesuche und möglichen Audits oder Inspektionen verfügbar sind und dass ausreichend Zeit für den Prozess aufgewendet wird.

Überwachungsdetails, die die Strategie (z. B. risikobasierte Initiativen in Betrieb und Qualität wie Risikomanagement- und -minderungsstrategien und analytische risikobasierte Überwachung), Methoden, Verantwortlichkeiten und Anforderungen, einschließlich der Behandlung von Nichteinhaltungsproblemen und Überwachungstechniken (zentral, remote, oder Vor-Ort-Überwachung) sind im Überwachungsplan vorgesehen.

Der Sponsor oder Beauftragte ist für das Datenmanagement dieser Studie verantwortlich, einschließlich der Qualitätsprüfung der Daten.

Studienmonitore führen eine fortlaufende Überprüfung der Quelldaten durch, um zu bestätigen, dass die von autorisiertem Personal vor Ort in das CRF eingegebenen Daten korrekt, vollständig und anhand von Quelldokumenten überprüfbar sind. dass die Sicherheit und Rechte der Teilnehmer geschützt werden; und dass die Studie in Übereinstimmung mit dem aktuell genehmigten Protokoll und allen anderen Studienvereinbarungen, ICH GCP und allen geltenden behördlichen Anforderungen durchgeführt wird.

Aufzeichnungen und Dokumente, einschließlich unterzeichneter ICDs, die sich auf die Durchführung dieser Studie beziehen, müssen vom Prüfer 15 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt werden, es sei denn, örtliche Vorschriften oder institutionelle Richtlinien erfordern eine längere Aufbewahrungsfrist. Während der Aufbewahrungsfrist dürfen keine Aufzeichnungen ohne schriftliche Genehmigung des Sponsors vernichtet werden. Ohne schriftliche Mitteilung an den Sponsor dürfen keine Aufzeichnungen an einen anderen Ort oder eine andere Partei übertragen werden. Der Ermittler muss sicherstellen, dass die Aufzeichnungen für die Dauer ihrer Aufbewahrung sicher aufbewahrt werden.

Wenn Teilnehmerdaten gelöscht werden sollen, stellt der Prüfer sicher, dass alle Kopien dieser Daten unverzüglich und unwiderruflich aus allen Systemen gelöscht werden.

Der/die Prüfer wird/werden den Sponsor oder seine Vertreter unverzüglich über alle behördlichen Inspektionsmitteilungen im Zusammenhang mit der Studie informieren. Darüber hinaus wird der Prüfer mit dem Sponsor oder seinen Vertretern zusammenarbeiten, um den Untersuchungsort für die Inspektion vorzubereiten, und dem Sponsor oder seinem Vertreter, wann immer möglich, die Anwesenheit bei der Inspektion gestatten. Das Prüfzentrum und der Prüfarzt werden alle Unstimmigkeiten, die zwischen den Studiendaten und den Krankenakten des Teilnehmers festgestellt werden, umgehend beheben. Der Prüfer stellt dem Sponsor oder seinem Vertreter umgehend Kopien der Inspektionsergebnisse zur Verfügung. Bevor die Antwort an die Regulierungsbehörden übermittelt wird, gibt der Prüfer dem Sponsor oder seinen Vertretern die Möglichkeit, die Antworten auf solche Ergebnisse zu prüfen und zu kommentieren.

10.1.6. Quelldokumente

Quelldokumente belegen die Existenz des Teilnehmers und belegen die Integrität der erhobenen Daten. Quelldokumente werden am Standort des Ermittlers abgelegt.

Im CRF gemeldete oder im eCRF eingegebene Daten, die aus Quelldokumenten stammen, müssen mit den Quelldokumenten übereinstimmen oder die Abweichungen müssen erläutert werden. Je nach Studie muss der Prüfer möglicherweise frühere Krankenakten oder Überweisungsunterlagen anfordern. Außerdem müssen aktuelle Krankenakten vorliegen.

Die Definition, was Quelldaten sind, finden Sie im Studienmonitoringplan.

Die Beschreibung der Nutzung des computergestützten Systems ist im Datenmanagementplan dokumentiert.

10.1.7. Studien- und Standortbeginn und -abschluss

Das Studienbeginndatum ist das Datum, an dem die klinische Studie für die Rekrutierung von Teilnehmern geöffnet wird.

Der erste Akt der Rekrutierung ist das Datum des ersten Besuchs des ersten Teilnehmers und das Datum des Studienbeginns.

Der vom Sponsor beauftragte Bevollmächtigte behält sich das Recht vor, das Studienzentrum jederzeit und aus beliebigem Grund nach alleinigem Ermessen des Sponsors zu schließen oder die Studie abzubrechen. Die Studienstandorte werden nach Abschluss der Studie geschlossen. Ein Studienstandort gilt als geschlossen, wenn alle erforderlichen Dokumente und Studienmaterialien gesammelt wurden und ein Besuch zur Schließung des Studienstandorts durchgeführt wurde.

Der Prüfer kann die Schließung des Studienzentrums jederzeit nach Benachrichtigung des Sponsors oder Beauftragten veranlassen, wenn er vom zuständigen IRB/EC dazu aufgefordert wird oder wenn eine solche Beendigung zum Schutz der Gesundheit der Studienteilnehmer erforderlich ist.

Gründe für die vorzeitige Schließung eines Studienzentrums durch den Sponsor können unter anderem sein:

- Versäumnis des Prüfers, das Protokoll, die Anforderungen des IRB/EC oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, die Verfahren des Sponsors oder die GCP-Richtlinien einzuhalten;
- Unzureichende Rekrutierung von Teilnehmern durch den Prüfer;
- Einstellung der weiteren Entwicklung von Studieninterventionen.

Wenn die Studie vorzeitig abgebrochen oder ausgesetzt wird, muss der Sponsor die Prüfärzte, die ECs/IRBs, die Regulierungsbehörden und alle in der Studie eingesetzten CROs unverzüglich über den Grund für die Beendigung oder Aussetzung informieren, wie in der geltenden Regulierung festgelegt Anforderungen. Der Prüfer muss den Teilnehmer unverzüglich informieren und für eine angemessene Therapie und/oder Nachsorge des Teilnehmers sorgen.

In der klinischen Studienvereinbarung ist auch ein Studienabbruch vorgesehen. Sollte es einen Konflikt zwischen dem Vertrag und diesem Protokoll geben, ist der Vertrag hinsichtlich der Kündigungsrechte maßgebend.

10.1.8. Qualifiziertes medizinisches Personal des Sponsors

Die Kontaktinformationen des entsprechend qualifizierten medizinischen Personals des Sponsors für die Studie sind in der Studienkontaktliste dokumentiert, die sich in der begleitenden Studiendokumentation befindet.

Um den Zugang zu entsprechend qualifiziertem medizinischem Personal bei studienbezogenen medizinischen Fragen oder Problemen zu erleichtern, wird den Teilnehmern zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung eine Kontaktkarte ausgehändigt. Die Kontaktkarte enthält mindestens Protokoll- und Studieninterventionskennungen, Teilnehmernummern, Kontaktinformationen des Prüfzentrums und Kontaktdaten eines Kontaktzentrums für den Fall, dass das Personal des Prüfzentrums für die Beratung zu einer medizinischen Frage nicht erreichbar ist oder ein Problem, das von einem anderen medizinischen Fachpersonal stammt, das nicht an der Teilnahme des Teilnehmers an der Studie beteiligt ist. Die Kontaktnummer kann auch vom Untersuchungspersonal genutzt werden, wenn es Rat zu medizinischen Fragen oder Problemen sucht; Es sollte jedoch nur für den Fall verwendet werden, dass die etablierten Kommunikationswege zwischen dem Prüfzentrum und dem Studienteam nicht verfügbar sind. Es soll daher die etablierten Kommunikationswege zwischen dem Prüfzentrum und dem Studienteam zur Beratung bei medizinischen Fragen oder Problemen, die während der Studie auftreten können, erweitern, aber nicht ersetzen. Die Kontaktnummer ist nicht für die direkte Verwendung durch den Teilnehmer bestimmt. Wenn ein Teilnehmer diese Nummer anruft, wird er oder sie zurück zur Prüfstelle weitergeleitet.

10.2. Anhang 2: Klinische Labortests

Die folgenden Sicherheitslabortests werden zu den in der festgelegten Zeiten durchgeführtSoAAbschnitt dieses Protokolls. Zu diesen Proben können aufgrund der Analysemethode oder der Art des vom klinischen Labor verwendeten Analysegeräts oder aufgrund von berechneten Werten zusätzliche Laborergebnisse gemeldet werden. Diese zusätzlichen Tests würden keine zusätzliche Blutentnahme erfordern. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Hämatologie	Chemie	Andere
Hämoglobin Hämatokrit RBC-Anzahl MCV MCH MCHC Thrombozytenzahl WBC-Anzahl Gesamtzahl der Neutrophilen (Abs) Eosinophile (Abs) Monozyten (Abs) Basophile (Abs) Lymphozyten (Abs)	BUN und Kreatinin AST, ALT Gesamt-Bilirubin Alkalische Phosphatase	-Urin-Schwangerschaftstest (β-hCG) Nur bei der Vorführung: - Hepatitis-B-Kernantikörper. - Hepatitis-B-Oberflächenantigen. - Hepatitis-C-Antikörper - Menschlicher Immunschwächevirus

Die Prüfer müssen ihre Überprüfung jedes Laborsicherheitsberichts dokumentieren.

Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sollten im AE CRF gemäß der folgenden Bewertungsskala erfasst werden (Tabelle 6).

Tabelle 6. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	Mild (Grad 1)	Mäßig (Note 2)	Schwer (Grad 3)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Hämoglobin (Weiblich) – g/dL	11,0 – 12,0	9.5 – 10.9	8,0 – 9,4	<8,0
Hämoglobin (Weiblich) Wechsel von Grundlinie Wert - g/dL	Jede Verringerung – 1,5	1,6 – 2,0	2,1 – 5,0	> 5,0
Hämoglobin (Männlich) – g/dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	<8,5
Hämoglobin (Männlich) Wechsel von Grundlinie Wert – g/dL	Jede Verringerung – 1,5	1,6 – 2,0	2,1 – 5,0	> 5,0

Tabelle 6. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	**Mild (Grad 1)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (Grad 3)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
WBC-Anstieg - Zellen/mm^3	10.800 – 15.000	15.001 – 20.000	20.001 – 25.000	> 25.000
WBC-Abnahme - Zellen/mm^3	2.500 – 3.500	1.500 – 2.499	1.000 – 1.499	<1.000
Lymphozyten Abnahme – Zellen/mm^3	750 – 1.000	500 – 749	250 – 499	<250
Neutrophile nehmen ab - Zellen/mm^3	1.500 – 2.000	1.000 – 1.499	500 – 999	<500
Eosinophile - Zellen/mm^3	650 – 1500	1501 - 5000	> 5000	Hypereosinophil
Blutplättchen verringert - Zellen/mm^3	125.000 – 140.000	100.000 – 124.000	25.000 – 99.000	<25.000
Chemie	**Mild (Grad 1)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
BUN – mg/dL	23 – 26	27 – 31	> 31	Erfordert eine Dialyse
Kreatinin – mg/dL	1,5 – 1,7	1,8 – 2,0	2.1 – 2.5	> 2,5 oder erfordert eine Dialyse
Alkalisches Phosphat – um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,0 x ULN	2,1 – 3,0 x ULN	3,1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Leberfunktionstests – ALT, AST um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,5 x ULN	2,6 – 5,0 x ULN	5,1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Bilirubin – wann begleitet durch jede Erhöhung des Leberfunktionstests – Erhöhung um den Faktor	1,1 – 1,25 x ULN	1,26 – 1,5 x ULN	1,51 – 1,75 x ULN	> 1,75 x ULN
Bilirubin – wann Leberfunktionstest ist normal – Erhöhung um Faktor	1,1 – 1,5 x ULN	1,6 – 2,0 x ULN	2,0 – 3,0 x ULN	> 3,0 x ULN

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff; ULN = Obergrenze des Normalwerts; WBC = weiße Blutkörperchen.

10.3. Anhang 3: Unerwünschte Ereignisse: Definitionen und Verfahren zur Aufzeichnung, Bewertung, Nachverfolgung und Berichterstattung

10.3.1. Definition von AE

AE-Definition
- Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, das zeitlich mit der Nutzung einer Studienintervention verbunden ist, unabhängig davon, ob es als mit der Studienintervention in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. - HINWEIS: Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, die zeitlich mit der Verwendung einer Studienintervention verbunden ist.

Veranstaltungen<u>Treffen</u> die AE-Definition
- Alle abnormalen Labortestergebnisse (Hämatologie, klinische Chemie oder Urinanalyse) oder andere Sicherheitsbewertungen (z. B. EKG, radiologische Scans, Vitalzeichenmessungen), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, werden nach medizinischer und wissenschaftlicher Beurteilung durch den Prüfer als klinisch bedeutsam angesehen Alle abnormalen Labortestergebnisse, die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, müssen als UE erfasst werden: - Ist mit begleitenden Symptomen verbunden.   - Erfordert zusätzliche diagnostische Tests oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff.   - Führt zu einer Änderung der Studiendosierung (außerhalb etwaiger protokollspezifischer Dosisanpassungen) oder zum Abbruch der Studie, einer erheblichen zusätzlichen begleitenden medikamentösen Behandlung oder einer anderen Therapie. - Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung. - Nach der Verabreichung der Studienintervention wurden neue Erkrankungen entdeckt oder diagnostiziert, auch wenn diese bereits vor Beginn der Studie vorhanden waren. -Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung. - Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Überdosierung einer der Studieninterventionen oder einer Begleitmedikation. Eine Überdosierung an sich wird nicht als UE/SAE gemeldet, es sei denn, es handelt sich um eine absichtliche Überdosierung mit möglicher suizidaler/ selbstverletzender Absicht. Solche Überdosierungen sollten unabhängig von den Folgen gemeldet werden.

VeranstaltungenNICHT Erfüllung der AE-Definition
- Alle klinisch signifikanten abnormalen Laborbefunde oder andere abnormale Sicherheitsbeurteilungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, der Prüfer beurteilt sie als schwerwiegender als für den Zustand des Teilnehmers erwartet. - Die untersuchte Krankheit/Störung oder erwartetes Fortschreiten, Anzeichen oder Symptome der untersuchten Krankheit/Störung, es sei denn, sie sind schwerwiegender als für den Zustand des Teilnehmers erwartet. - Medizinischer oder chirurgischer Eingriff (z. B. Endoskopie, Appendektomie): Der Zustand, der zu dem Eingriff führt, ist die UE. - Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis eingetreten ist (soziale und/oder bequeme Einweisung in ein Krankenhaus). - Erwartete tägliche Schwankungen bereits bestehender Krankheiten oder Zustände, die zu Beginn der Studie vorhanden oder festgestellt wurden und sich nicht verschlimmern.

10.3.2. Definition von SAE

Wenn ein Ereignis gemäß der oben genannten Definition kein UE ist, kann es sich auch dann nicht um ein SUE handeln, wenn schwerwiegende Bedingungen erfüllt sind (z. B. Krankenhausaufenthalt aufgrund von Anzeichen/Symptomen der untersuchten Krankheit, Tod aufgrund des Fortschreitens der Krankheit).

Ein SUE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeder Dosis:
A. Führt zum Tod
B. Ist lebensgefährlich Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.

C. Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts

Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Teilnehmer im Krankenhaus oder auf der Notaufnahme zur Beobachtung und/oder Behandlung festgehalten wurde (in der Regel mit mindestens einer Übernachtung), die in der Arztpraxis oder ambulanten Umgebung nicht angemessen gewesen wäre. Komplikationen, die während eines Krankenhausaufenthaltes auftreten, sind UE. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängert oder andere schwerwiegende Kriterien erfüllt, handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis. Bei Zweifeln, ob ein „Krankenhausaufenthalt" stattgefunden hat oder notwendig war, sollte die UE als schwerwiegend angesehen werden.

Ein Krankenhausaufenthalt zur elektiven Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich gegenüber dem Ausgangswert nicht verschlechtert hat, gilt nicht als UE.

D. Führt zu einer dauerhaften Behinderung/Unfähigkeit

- Unter Behinderung versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen wahrzunehmen.
- Diese Definition soll nicht Erfahrungen von relativ geringer medizinischer Bedeutung umfassen, wie unkomplizierte Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Grippe und Unfalltrauma (z. B. verstauchter Knöchel), die die Alltagsfunktionen beeinträchtigen oder verhindern können, aber keine wesentliche Bedeutung darstellen Störung.

e. Ist eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler

F. Andere Situationen:

- Bei der Entscheidung, ob die SUE-Meldung in anderen Situationen angemessen ist, wie z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zur Krankenhauseinweisung führen, aber den Teilnehmer gefährden können oder zur Vorbeugung einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, sollte medizinisches oder wissenschaftliches Urteilsvermögen angewendet werden eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse. Diese Ereignisse sollten normalerweise als schwerwiegend angesehen werden.
- Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einer Krankenhauseinweisung führen, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.

10.3.3. Aufzeichnung/Berichterstattung und Nachverfolgung von UEs und/oder SAEs

AE- und SAE-Aufzeichnung/Berichterstellung

Die folgende Tabelle fasst die Anforderungen für die Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse im CRF und für die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im SAE-Berichtsformular für Impfstoffe an Pfizer Safety zusammen. Diese Anforderungen werden für drei Arten von Ereignissen beschrieben: (1) SAEs; (2) nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE); und (3) Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie berufliche Exposition.

Es ist zu beachten, dass das SAE-Berichtsformular für Impfstoffe zur Meldung von SAE-Informationen nicht mit der AE-Seite des CRF identisch ist. Wenn dieselben Daten erfasst werden, müssen die Formulare einheitlich ausgefüllt werden. UE sollten unter Verwendung präziser medizinischer Terminologie erfasst werden und derselbe UE-Begriff sollte sowohl im CRF als auch im SAE-Berichtsformular für Impfstoffe für die Meldung von SAE-Informationen verwendet werden.

Sicherheitsveranstaltung	**Aufgenommen im CRF**	**Wird innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe an Pfizer Safety gemeldet**
SAE	Alle	Alle
Unseriöses AE	Alle	Keiner
Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillen und Exposition durch Beruf	**Keiner**	Alle (und EDV-Ergänzungsformular zur EDV)

- Wenn ein UE/SAE auftritt, liegt es in der Verantwortung des Prüfers, die gesamte Dokumentation (z. B. Fortschrittsberichte des Krankenhauses, Laborberichte und Diagnoseberichte) im Zusammenhang mit dem Ereignis zu überprüfen.

-Der Prüfer erfasst dann alle relevanten AE/SAE-Informationen im CRF.

- Es ist**nicht**Es ist akzeptabel, dass der Prüfer anstelle des Ausfüllens der Seite „Vaccines SAE Report Form/AE/SAE CRF“ Fotokopien der Krankenakten des Teilnehmers an Pfizer Safety sendet.

- Es kann vorkommen, dass Pfizer Safety für bestimmte Fälle Kopien von Krankenakten anfordert. In diesem Fall werden alle Teilnehmeridentifikationen mit Ausnahme der Teilnehmernummer auf den Kopien der Krankenakten vor der Übermittlung an Pfizer Safety geschwärzt.

- Der Prüfer wird versuchen, anhand von Anzeichen, Symptomen und/oder anderen klinischen Informationen eine Diagnose des Ereignisses zu erstellen. Wann immer möglich, wird die Diagnose (nicht die einzelnen Anzeichen/Symptome) als UE/SAE dokumentiert.

Beurteilung der Intensität

Der Prüfer wird für jedes während der Studie gemeldete UE und SAE eine Bewertung der Intensität vornehmen und es einer der folgenden Kategorien zuordnen:

GRAD	Falls auf der AE-Seite des CRF erforderlich, verwendet der Prüfer die Adjektive MILD, MÄSSIG, SCHWER oder LEBENSBEDROHLICH, um die maximale Intensität des UE zu beschreiben. Aus Gründen der Konsistenz werden diese Intensitätsstufen wie folgt definiert:	
1	LEICHT	Beeinträchtigt nicht die normale Funktion des Teilnehmers.
2	MÄSSIG	Beeinträchtigt bis zu einem gewissen Grad die normale Funktion des Teilnehmers.
3	SCHWER	Beeinträchtigt die normale Funktion des Teilnehmers erheblich.
4	LEBENSBEDROHLICH	Lebensbedrohliche Folgen; dringendes Eingreifen angezeigt.

Beurteilung der Kausalität

- Der Prüfer ist verpflichtet, den Zusammenhang zwischen Studienintervention und jedem Auftreten jedes UE/SAE zu beurteilen.
- Eine „vernünftige Möglichkeit" einer Beziehung bedeutet, dass es Fakten, Beweise und/oder Argumente gibt, die auf einen Kausalzusammenhang hindeuten, und dass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.

-Der Prüfer wird klinisches Urteilsvermögen nutzen, um die Beziehung zu bestimmen.

- Alternative Ursachen wie Grunderkrankung(en), Begleittherapie und andere Risikofaktoren sowie der zeitliche Zusammenhang des Ereignisses mit der Verabreichung der Studienintervention werden berücksichtigt und untersucht.
- Der Prüfer wird bei seiner Beurteilung auch die IB- und/oder Produktinformationen für vermarktete Produkte heranziehen.

- Für jedes AE/SAE der Prüfer**muss** Dokumentieren Sie im ärztlichen Attest, dass er/sie die UE/SAE überprüft und eine Einschätzung der Kausalität abgegeben hat.

- Es kann Situationen geben, in denen ein SUE aufgetreten ist und der Prüfer nur über minimale Informationen verfügt, die er in den ersten Bericht an den Sponsor aufnehmen kann. Jedoch,**Es ist sehr wichtig, dass der Prüfer vor der ersten Übermittlung der SAE-Daten an den Sponsor immer eine Kausalitätsbeurteilung für jedes Ereignis vornimmt.**

- Der Prüfer kann seine/ihre Meinung zur Kausalität im Lichte der Folgeinformationen ändern und einen SAE-Folgebericht mit der aktualisierten Kausalitätsbewertung senden.

- Die Kausalitätsbeurteilung ist eines der Kriterien, die bei der Festlegung regulatorischer Meldepflichten herangezogen werden.

- Wenn der Prüfer nicht weiß, ob die Studienintervention das Ereignis verursacht hat, wird das Ereignis zu Berichtszwecken gemäß der Definition des Sponsors als „im Zusammenhang mit der Studienintervention" behandelt. Wenn der Prüfer außerdem feststellt, dass ein SAE mit Studienverfahren verbunden ist, muss der Prüfer diesen Kausalzusammenhang in den Quelldokumenten und im CRF vermerken und eine solche Bewertung im entsprechenden Abschnitt des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe und in Übereinstimmung mit dem melden SAE-Meldepflichten.

Nachverfolgung von UEs und SAEs

- Der Prüfer ist verpflichtet, bei ärztlicher Indikation oder auf Wunsch des Sponsors ergänzende Messungen und/oder Auswertungen durchzuführen oder zu veranlassen, um die Art und/oder Kausalität des UE oder SUE möglichst vollständig aufzuklären. Dies kann zusätzliche Labortests oder Untersuchungen, histopathologische Untersuchungen oder die Konsultation anderer Gesundheitsdienstleister umfassen.

- Wenn ein Teilnehmer während der Teilnahme an der Studie oder während eines anerkannten Nachbeobachtungszeitraums stirbt, stellt der Prüfer Pfizer Safety eine Kopie aller Obduktionsbefunde einschließlich der Histopathologie zur Verfügung.

-Neue oder aktualisierte Informationen werden im ursprünglich ausgefüllten CRF erfasst.

- Der Prüfer übermittelt dem Sponsor alle aktualisierten SAE-Daten innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt der Informationen.

10.3.4. Meldung von SAEs

SAE-Meldung an Pfizer Safety über das SAE-Meldeformular für Impfstoffe
- Die Faxübertragung des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe ist die bevorzugte Methode zur Übermittlung dieser Informationen an Pfizer Safety. - In Fällen, in denen das Fax nicht funktioniert, ist eine telefonische Benachrichtigung mit einer Kopie des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe per Nachtpost oder Kurierdienst zulässig. - Die telefonische Erstbenachrichtigung ersetzt nicht die Notwendigkeit, dass der Prüfer die Seiten des SAE-Berichtsformulars für Impfstoffe innerhalb der festgelegten Berichtsfristen ausfüllt und unterschreibt.

10.4. Anhang 4: Hinweise zur Empfängnisverhütung

10.4.1. Kriterien für die reproduktive Einbeziehung männlicher Teilnehmer

Männliche Teilnehmer sind zur Teilnahme berechtigt, wenn sie während des Interventionszeitraums und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention den folgenden Anforderungen zustimmen, was der Zeit entspricht, die erforderlich ist, um das reproduktive Sicherheitsrisiko der Studienintervention(en) zu beseitigen:

-Verzichten Sie auf eine Samenspende.

PLUS entweder**:**

- Vermeiden Sie heterosexuellen Verkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter als bevorzugten und üblichen Lebensstil (langfristige und dauerhafte Abstinenz) und verpflichten Sie sich, abstinent zu bleiben.

  ODER

- Sie müssen der Verwendung eines Kondoms für den Mann zustimmen, wenn Sie Aktivitäten ausführen, bei denen Ejakulat an eine andere Person weitergegeben werden kann.

- Zusätzlich zur Verwendung von Kondomen für Männer kann bei WOCBP-Partnern männlicher Teilnehmer eine hochwirksame Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden (siehe Liste der hochwirksamen Methoden unten in).Abschnitt 10.4.4).

10.4.2. Kriterien für die reproduktive Einbeziehung weiblicher Teilnehmer

Eine weibliche Teilnehmerin ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Ist kein WOCBP (siehe Definitionen unten in Abschnitt 10.4.3).

  ODER

- Ist ein WOCBP und verwendet einakzeptabel Verhütungsmethode wie unten beschrieben während des Interventionszeitraums (mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention). Der Prüfer sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode im Verhältnis zur ersten Dosis der Studienintervention bewerten.

Der Prüfer ist für die Überprüfung der Krankengeschichte, der Menstruationsgeschichte und der jüngsten sexuellen Aktivitäten verantwortlich, um das Risiko für die Einbeziehung einer Frau mit einer frühen, unerkannten Schwangerschaft zu verringern.

10.4.3. Frau im gebärfähigen Alter

Eine Frau gilt nach der Menarche und bis zur Postmenopause als fruchtbar, sofern sie nicht dauerhaft unfruchtbar ist (siehe unten).

Wenn die Fruchtbarkeit unklar ist (z. B. Amenorrhoe bei Jugendlichen oder Sportlern) und ein Menstruationszyklus vor der ersten Dosis der Studienintervention nicht bestätigt werden kann, sollte eine zusätzliche Bewertung in Betracht gezogen werden.

Frauen in den folgenden Kategorien sindnicht berücksichtigt WOCBP:

1. Prämenopausale Frau mit einer der folgenden Eigenschaften:

- Dokumentierte Hysterektomie;
- Dokumentierte bilaterale Salpingektomie;
- Dokumentierte bilaterale Oophorektomie.

Bei Personen mit dauerhafter Unfruchtbarkeit aufgrund einer anderen als der oben genannten medizinischen Ursache (z. B. Muller-Agenesie, Androgenunempfindlichkeit) sollte die Entscheidung über die Zulassung zur Studie im Ermessen des Prüfarztes liegen.

Hinweis: Die Dokumentation für jede der oben genannten Kategorien kann aus der Überprüfung der Krankenakten des Teilnehmers durch das Personal vor Ort, einer medizinischen Untersuchung oder einem Gespräch zur Krankengeschichte stammen. Die Dokumentationsmethode sollte in der Krankenakte des Studienteilnehmers vermerkt werden.

2. Frau nach der Menopause:

- Ein postmenopausaler Zustand ist definiert als 12 Monate lang keine Menstruation ohne alternative medizinische Ursache. Darüber hinaus a
  - Ein hoher FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich muss zur Bestätigung eines postmenopausalen Zustands bei Frauen unter 60 Jahren herangezogen werden, die keine hormonelle Empfängnisverhütung oder HRT anwenden.
  - Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten und deren Menopausenstatus zweifelhaft ist, müssen eine der hochwirksamen hormonellen Verhütungsmethoden ohne Östrogen anwenden, wenn sie ihre Hormonersatztherapie während der Studie fortsetzen möchten. Andernfalls müssen sie die HRT abbrechen, um vor der Studieneinschreibung eine Bestätigung des postmenopausalen Status zu ermöglichen.

10.4.4. Verhütungsmethoden

Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte im Einklang mit den örtlichen Verfügbarkeiten/Vorschriften bezüglich der Verwendung von Verhütungsmethoden für diejenigen stehen, die an klinischen Studien teilnehmen.

1. Implantierbare Hormonverhütung nur mit Gestagen und Hemmung des Eisprungs.

2. Intrauterinpessar.

3. Intrauterines Hormonfreisetzungssystem.

4. Bilateraler Tubenverschluss.

5. Vasektomierter Partner:

- Die Vasektomie des Partners ist eine hochwirksame Verhütungsmethode, sofern der Partner der einzige Sexualpartner der Frau im gebärfähigen Alter ist und die Abwesenheit von Spermien bestätigt wurde. Ist dies nicht der Fall, sollte zusätzlich eine hochwirksame Verhütungsmethode eingesetzt werden. Der Spermatogenesezyklus dauert etwa 90 Tage.

6. Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Kontrazeption mit Ovulationshemmung:

- Oral;
- Intravaginal;
- Transdermal;
- Injizierbar.

7. Hormonverhütung nur mit Gestagen und Hemmung des Eisprungs:

- Oral;
- Injizierbar.

8. Sexuelle Abstinenz:

- Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit der Studienintervention verbundenen Risikozeitraums definiert ist. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Bezug auf die Dauer der Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Teilnehmers bewertet werden.

9. Orale hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagen, wenn die Hemmung des Eisprungs nicht die primäre Wirkungsweise ist.

10. Kondome für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid.

11. Gebärmutterhalskappe, Zwerchfell oder Schwamm mit Spermizid.

12. Eine Kombination aus einem Kondom für den Mann mit einer Gebärmutterhalskappe, einem Diaphragma oder einem Schwamm mit Spermizid (Doppelbarriere-Methode).

10.5. Anhang 5: Lebersicherheit: Empfohlene Maßnahmen und Folgebewertungen Mögliche Fälle von medikamenteninduzierter Leberschädigung

Menschen, die einer Droge ausgesetzt sind und keine Anzeichen einer Leberschädigung zeigen (bestimmt durch Erhöhungen der Transaminasen), werden als „Toleratoren" bezeichnet, während Menschen, die eine vorübergehende Leberschädigung zeigen, sich aber anpassen, als „Adaptoren" bezeichnet werden. Bei einigen Teilnehmern sind erhöhte Transaminasen ein Vorbote eines möglicherweise schwerwiegenderen Ergebnisses. Diese Teilnehmer können sich nicht anpassen und sind daher „anfällig" für eine fortschreitende und schwere Leberschädigung, die allgemein als DILI bezeichnet wird. Teilnehmer, bei denen eine Transaminase-Erhöhung über 3 × ULN auftritt, sollten häufiger überwacht werden, um festzustellen, ob sie ein „Anpasser" oder „anfällig" sind.

LFTs sind nicht für alle Teilnehmer dieser Studie als routinemäßiges Sicherheitsüberwachungsverfahren erforderlich. Sollte ein Prüfer es jedoch für notwendig erachten, LFTs zu beurteilen, weil ein Teilnehmer klinische Anzeichen/Symptome aufweist, sollten solche LFT-Ergebnisse wie unten beschrieben verwaltet und befolgt werden.

In den meisten DILI-Fällen gehen Erhöhungen von AST und/oder ALT den TBili-Erhöhungen (>2 × ULN) um mehrere Tage oder Wochen voraus. Der Anstieg von TBili tritt typischerweise auf, während AST/ALT noch über das 3-fache des ULN erhöht ist/sind (dh die AST/ALT- und TBili-Werte werden in derselben Laborprobe erhöht sein). In seltenen Fällen können die AST/ALT-Werte bereits gesunken sein, wenn TBili-Erhöhungen festgestellt werden. Dieses Vorkommnis wird immer noch als potenzielles DILI angesehen. Daher gelten abnormale Erhöhungen von AST ODER ALT zusätzlich zu TBili, die die unten aufgeführten Kriterien erfüllen, als potenzielle DILI-Fälle (bewertet nach den Kriterien des Hy-Gesetzes) und sollten immer als wichtige medizinische Ereignisse angesehen werden, noch bevor alle anderen möglichen Ursachen einer Leberschädigung vorliegen ausgeschlossen worden.

Der Schwellenwert für Laboranomalien für einen potenziellen DILI-Fall hängt von den individuellen Ausgangswerten und Grunderkrankungen des Teilnehmers ab. Teilnehmer, die die folgenden Laboranomalien aufweisen, sollten als potenzielle DILI-Fälle (Hy-Gesetz) weiter untersucht werden, um die Ätiologie der abnormalen Laborwerte endgültig zu bestimmen:

- Teilnehmer mit AST/ALT- und TBili-Ausgangswerten im Normalbereich, die sich anschließend mit AST- oder ALT-Werten >3 × ULN UND einem TBili-Wert >2 × ULN ohne Anzeichen einer Hämolyse und einem Wert für alkalische Phosphatase <2 × ULN vorstellen oder nicht verfügbar sind .

- Für Teilnehmer mit Ausgangs-AST**ODER**ALT**ODER**Bei TBili-Werten über dem ULN werden bei Bedarf die folgenden Schwellenwerte in der oben genannten Definition verwendet, je nachdem, welche Werte zu Beginn über dem ULN liegen:

  - Vorhandene AST- oder ALT-Grundwerte oberhalb des Normalbereichs: AST- oder ALT-Werte > 2-fache der Ausgangswerte UND > 3 × ULN; oder >8 × ULN (je nachdem, welcher Wert kleiner ist).

- Vorhandene TBili-Werte über dem Normalbereich: Der TBili-Spiegel ist gegenüber dem Ausgangswert um mindestens das 1-fache des ULN angestiegen**oder**wenn der Wert >3 × ULN erreicht (je nachdem, welcher Wert kleiner ist).

Anstiege von AST/ALT und TBili im Abstand von mehr als einigen Wochen sollten individuell auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung beurteilt werden; Jeder Fall, bei dem noch Unsicherheit darüber besteht, ob es sich um einen potenziellen Hy-Rechtsfall handelt, sollte mit dem Sponsor besprochen werden.

Der Teilnehmer sollte so schnell wie möglich, vorzugsweise innerhalb von 48 Stunden nach Bekanntwerden der abnormalen Ergebnisse, zum Untersuchungsort zurückkehren und untersucht werden. Diese Beurteilung sollte Labortests, eine detaillierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung umfassen.

Zusätzlich zu wiederholten Messungen von AST, ALT und TBili bei Verdacht auf das Hy-Gesetz sollten zusätzliche Labortests Albumin, CK, direktes und indirektes Bilirubin, GGT, PT/INR, Gesamtgallensäuren und alkalische Phosphatase umfassen. Es sollte auch in Betracht gezogen werden, ein separates Röhrchen mit geronnenem Blut und ein gerinnungshemmendes Röhrchen mit Blut zu entnehmen, um bei Bedarf weitere Tests durchzuführen und zum Zeitpunkt der erkannten anfänglichen Anomalien weitere zeitgleiche Analysen durchzuführen, um die Ätiologie zu bestimmen. Eine detaillierte Anamnese, einschließlich relevanter Informationen, wie z. B. eine Überprüfung von Ethanol, Paracetamol/Paracetamol (entweder allein oder als zusammen formuliertes Produkt in verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Medikamenten), Freizeitdrogen, Verwendung und Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln (Kräutern), Familienanamnese , Sexualgeschichte, Reisegeschichte, Kontaktgeschichte mit einer Person mit Gelbsucht, Operationen, Bluttransfusionen, Leber- oder allergische Erkrankungen in der Geschichte und mögliche berufliche Exposition gegenüber Chemikalien sollten erfasst werden. Weitere Tests auf akute Hepatitis-A-, B-, C-, D- und E-Infektionen sowie eine Bildgebung der Leber (z. B. Gallenwege) und die Entnahme von Serumproben zur Bestimmung der Paracetamol-/Paracetamol-Arzneimittel- und/oder Proteinadduktspiegel können gerechtfertigt sein.

Alle Fälle, bei denen bei Wiederholungstests nachgewiesen wurde, dass sie die oben definierten Laborkriterien der AST/ALT- und TBili-Erhöhung erfüllen, sollten als potenzielle DILI-Fälle (Hy-Gesetz) betrachtet werden, wenn noch kein anderer Grund für die LFT-Anomalien gefunden wurde.**Solche potenziellen DILI-Fälle (Hy-Gesetz) sind als SAEs zu melden, unabhängig von der Verfügbarkeit aller Ergebnisse der Untersuchungen, die zur Bestimmung der Ätiologie der LFT-Anomalien durchgeführt wurden.**

Ein potenzieller DILI-Fall (Hy-Gesetz) wird erst dann zu einem bestätigten Fall, wenn alle Ergebnisse angemessener Untersuchungen vorliegen und eine alternative Ätiologie ausgeschlossen wurden.

10.6. Anhang 6: Abkürzungen

Im Folgenden finden Sie eine Liste der Abkürzungen, die im Protokoll verwendet werden dürfen.

Abkürzung	Begriff
2019-nCoV	neuartiges Coronavirus 2019
Abs	absolut (im Anhang 2)
AE	unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
--hCG	beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
BRÖTCHEN	Blutharnstoffstickstoff
CBER	Zentrum für Biologika-Bewertung und -Forschung
CFR	Code of Federal Regulations
CI	Konfidenzintervall
CIOMS	Rat für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften
GEMAHLIN	Konsolidierte Standards für die Berichterstattung über Studien
COVID 19	Coronavirus Krankheit 2019
CRF	Fallberichtsformular
CRO	Auftragsforschungsorganisation
CSR	klinischer Studienbericht
CT	klinische Studie
DILI	arzneimittelbedingte Leberschädigung
DMC	Datenüberwachungsausschuss
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DU	Dosiereinheit
EC	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular
E-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
EDV	Exposition während der Schwangerschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	europäische Union
EUA	Notfallanwendung
EudraCT	Europäische Datenbank für klinische Studien
FDA	Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GCP	Gute klinische Praxis
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GMC	geometrische mittlere Konzentration
GMFR	geometrischer mittlerer Faltenanstieg
GMR	geometrisches Mittelverhältnis
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer

Abkürzung	Begriff
HBc Ab	Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-Ab	Hepatitis-C-Virus-Antikörper
HIPAA	Gesetz über die Portabilität und Rechenschaftspflicht von Krankenversicherungen
HIV	menschlicher Immunschwächevirus
HRT	Hormonersatztherapie
IB	Broschüre für Ermittler
ICD	Einverständniserklärung
ICH	Internationaler Rat für Harmonisierung
Intensivstation	Intensivstation
AUSWEIS	Identifikation
Ich G	Immunoglobulin
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMP	Prüfpräparat
IND	neues Prüfpräparat
INR	internationales normalisiertes Verhältnis
IP-Handbuch	Handbuch für Prüfprodukte
IPAL	Prüfprotokoll zur Produktverantwortung
IRB	institutionelles Prüfungsgremium
IRC	interner Prüfungsausschuss
IRR	Infektionsratenverhältnis
IRT	interaktive Reaktionstechnologie
IV	intravenös(ly)
IWR	interaktive webbasierte Antwort
LFT	Leberfunktionstest
LLOQ	untere Bestimmungsgrenze
LNP	Lipid-Nanopartikel
LPX	Lipoplex
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Korpuskularvolumen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Tätigkeiten
MERS	Atemwegssyndrom im Nahen Osten
modRNA	Nukleosid-modifizierte Messenger-Ribonukleinsäure
N / A	unzutreffend
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
NVA	Nicht-Impfstoff-Antigen
P2 S	SARS-CoV-2 in voller Länge, P2-Mutante, „Vorsicht", Präfusions-Spike-Glykoprotein

Abkürzung	Begriff
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PI	Hauptermittler
PSA	persönliche Schutzausrüstung
PT	Prothrombin-Zeit
RBC	rote Blutkörperchen
RBD	Rezeptor-bindende Domäne
RCDC	umgekehrte kumulative Verteilungskurve
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAFT	statistischer Analyseplan
saRNA	selbstverstärkende Boten-Ribonukleinsäure
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SoA	Zeitplan der Aktivitäten
SOP	Standardverfahren
SRSD	einziges Referenz-Sicherheitsdokument
SUSAR	vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
Noch offen	bestimmt werden
TBili	Gesamt-Bilirubin
ULN	Obergrenze des Normalwerts
uRNA	Uridinhaltige Botenstoff-Ribonukleinsäure
UNS	Vereinigte Staaten
vax	Impfung
VE	Wirksamkeit des Impfstoffs
WBC	Weiße Blut Zelle
WER	Weltgesundheitsorganisation
WOCBP	Frau/Frauen im gebärfähigen Alter
WT	Wildtyp

11. REFERENZEN

1 Weltgesundheitsorganisation. Eröffnungsrede des WHO-Generaldirektors beim Medienbriefing zu COVID-19. Verfügbar unter: https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 . Veröffentlicht: 11. März 2020. Zugriff: 01. April 2020.

2 Weltgesundheitsorganisation. Lagebericht zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) – 70. In: Von den nationalen Behörden bis zum 30. März 2020 um 10:00 Uhr MEZ gemeldete Daten. Genf, Schweiz: Weltgesundheitsorganisation; 2020: 10 Seiten.

3 Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention. Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19): Therapiemöglichkeiten. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html. Zugriff: 12. April 2020.

4 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, et al. Neue Impfstofftechnologien zur Bekämpfung von Ausbruchssituationen. Front Immunol 2018;9:1963.

5 Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-basierte Therapeutika – Entwicklung einer neuen Medikamentenklasse. Nat Rev Drug Discov 2014;13(10):759-80.

6 BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH. CorVAC/BNT162-Forscherbroschüre. Mainz, Deutschland: BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 25. März 2020.

7 Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, et al. mRNA-Impfstoffe gegen H10N8- und H7N9-Influenzaviren mit pandemischem Potenzial sind immunogen und werden von gesunden Erwachsenen in randomisierten klinischen Phase-1-Studien gut vertragen. Impfstoff. 2019;37(25):3326-34.

8 US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde. Leitfaden für die Industrie: Toxizitätsbewertungsskala für gesunde erwachsene und jugendliche Freiwillige, die an klinischen Studien zur Vorbeugung von Impfstoffen teilnehmen. Rockville, MD: Zentrum für Biologika-Bewertung und -Forschung; September 2007.

9 Agresti A. Einführung: Verteilungen und Inferenz für kategoriale Daten. In: Agresti A, Herausgeber. Kategoriale Datenanalyse. 2. Aufl. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2002:1-35.

10 Miettinen O, Nurminen M. Vergleichende Analyse zweier Tarife. Stat Med 1985;4(2):213-26.

Dokumentgenehmigungsdatensatz

Dokumentname:

Dokumenttitel:

Unterzeichnet von:	Datum (GMT)	Unterzeichnungskapazität



A PHASE 1/2/3, PLACEBO-KONTROLLIERT, RANDOMISIERT, BEOBACHTER-BLIND, Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, IMMUNOGENITÄT UND WIRKSAMKEIT DES SARS-COV-2-RNA-IMPFSTOFFS KANDIDATEN GEGEN COVID-19 BEI GESUNDEN PERSONEN

Studiensponsor:	BioNTech
Studie durchgeführt von:	Pfizer
Studieninterventionsnummer:	PF-07302048
Studieninterventionsname: US	RNA-basierte COVID-19-Impfstoffe
IND-Nummer:	19736
EudraCT-Nummer:	2020-002641-42
Protokollnummer:	C4591001
Phase:	1/2/3

Kurzer Titel: Eine Phase-1/2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen

Zusammenfassung der Änderungstabelle zur Protokolländerung

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
Protokolländerung 9	29. Oktober 2020	• Um sich besser an den natürlichen Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion anzupassen, wurden sekundäre Wirksamkeitsziele, Schätzungen und Endpunkte der Phase 2/3 hinzugefügt, um COVID-19-Fälle einzubeziehen, die 14 Tage nach der zweiten Dosis auftreten; Außerdem wurden die bestehenden sekundären Wirksamkeitsziele, Schätzungen und Endpunkte geändert, um COVID-19-Fälle einzubeziehen, die 14 Tage sowie 7 Tage nach der zweiten Dosis auftreten. • Es wurden entsprechende Änderungen am Studiendesign, an den Studienbewertungen und -verfahren sowie an den Abschnitten zur statistischen Analyse vorgenommen. • Aus betrieblichen Gründen wurde die geplante Zwischenanalyse nach Ansammlung von 32 Fällen gestrichen. • Es wurde klargestellt, dass nach der Rückstellung Zwischenanalysen durchgeführt werden*mindestens*62, 92 und 120 Fälle. • Eingeschlossen sind alle Teilnehmer im Alter von 16 bis 17 Jahren, die im Rahmen dieser Änderung eingeschrieben sind Teilmenge der Reaktogenität. • Ein nicht verblindeter klinischer Wissenschaftler wurde hinzugefügt, um die DMC-Aktivitäten zu unterstützen. • Es wurde klargestellt, dass serologische Daten nach einem positiven SARS-CoV-2-Testergebnis nach Studienbeginn nicht in die Analyse basierend auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen einbezogen werden.
Protokolländerung 8	15. Oktober 2020	• „N-bindender Antikörper“ und „SARS-CoV-2-Nachweis durch NAAT“ als Endpunkte aus dem dritten Explorationsziel entfernt, da diese Ergebnisse zur Bestimmung der Population verwendet werden und keine Endpunkte sind. • Es wurde klargestellt, dass die „Prozess 1“-Teilnehmer, die in die deskriptive Analyse der von „Prozess 1“ und „Prozess 2“ hergestellten Studieninterventionen einbezogen werden, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt werden. • Es wurde klargestellt, dass die Überwachung potenzieller COVID-19-Symptome auch dann fortgesetzt werden sollte, wenn ein Teilnehmer zu einem früheren Zeitpunkt der Studie einen positiven SARS-CoV-2-Test hatte. • Die Umstände, unter denen ein lokales NAAT-Ergebnis in der COVID-19-Falldefinition verwendet werden kann, wurden weiter geändert. • Es wurde klargestellt, dass bei Teilnehmern, die nicht zur Untergruppe der Reaktogenität gehören, lokale Reaktionen und systemische Ereignisse nach der Impfung erkannt und als UE gemeldet werden sollten. • Es wurde klargestellt, dass prämenarchale Frauen keine WOCBP sind.

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
		• Verschiedene redaktionelle Änderungen vorgenommen.
Protokolländerung 7	06. Oktober 2020	• Die untere Altersspanne wurde auf Jugendliche im Alter von 12 bis 15 Jahren reduziert und entsprechende Ziele hinzugefügt. • Verweis auf COVID-19-Antikörpertests in Abschnitt 2.3.2 entfernt. • Mit Wirksamkeitsschätzungen und Endpunkten wurde klargestellt, dass sich die letzte Dosis auf die zweite Dosis bezieht. • Ein zusätzliches exploratives Ziel wurde hinzugefügt, um die Sicherheit und Immunogenität bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 55 Jahren zu beschreiben, die mit der Studienintervention geimpft wurden, die durch die Herstellung von „Prozess 1" oder „Prozess 2" hergestellt wurde. • Klarstellung des Ausschlusskriteriums 5. • Abschnitt 6.1.1 hinzugefügt, um die Herstellung „Prozess 1" und „Prozess 2" zu beschreiben. • Der Grad der Entblindung im Team für entblindete Einreichungen wurde in Abschnitt 6.3.3 klargestellt. • Es wurde eine zweite Dosis BNT162b2 für Teilnehmer vorgesehen, die von a betroffen waren Medikationsfehler bei Besuch 2 in Abschnitt 6.6. • Weitere Erläuterungen zum Abbruch der Studienintervention in Abschnitt 7.1. • Die Umstände, unter denen ein lokales NAAT-Ergebnis in der COVID-19-Falldefinition verwendet werden kann, wurden geändert. • Hinzugefügt, dass zwei Perioden potenzieller COVID-19-Symptome innerhalb von 4 Tagen als eine einzige Krankheit betrachtet werden. • In Abschnitt 8.13 wurden Hinweise zu Umständen gegeben, unter denen ein SARS-CoV-2-Test erforderlich sein könnte, auch wenn Symptome innerhalb von 7 Tagen nach jeder Impfung aufgrund der Reaktogenität des Impfstoffs als wahrscheinlicher angesehen werden. • In Abschnitt 8.13 wurde vorgesehen, dass ein zweiter SARS-CoV-2-Test innerhalb derselben potenziellen COVID-19-Erkrankung durchgeführt werden kann, sofern dies der Routinepraxis entspricht. • Abschnitt 8.15 hinzugefügt, um die Meldung von SARS-CoV-2-Testergebnissen und deren Auswirkungen auf Teilnehmer zu beschreiben, die eine zweite Impfdosis erhalten. • Statistische Hypothese und Leistungsanalyse zur Bewertung der Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zur Reaktion bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren hinzugefügt. • Geänderter Umfang der Analyse von Sicherheitsdaten in Abschnitt 9.5.1.

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
		• Verschiedene redaktionelle Änderungen vorgenommen.
Protokolländerung 6 (Deutschlandspezifisch)	23. September 2020	• Einschlusskriterium 1 sieht laut behördlicher Anforderung nun vor, dass Teilnehmer unter 18 Jahren nicht in der EU eingeschrieben werden.
Protokolländerung 6	08. September 2020	• Einige Verfahren im Aktivitätsplan der Phasen 2/3 wurden neu angeordnet, um sie mit dem Hauptteil des Protokolls in Einklang zu bringen. • Das Zeitfenster für den 6-monatigen Nachuntersuchungsbesuch wurde auf etwa 6 Monate nach Impfung 2 korrigiert. • Das Volumen der Blutentnahmen wurde auf etwa 20 ml reduziert. • Die Notwendigkeit, Sicherheitsdaten für Teilnehmer zu melden, um sie in die Sicherheitszielbewertung einzubeziehen, wurde entfernt. • Es wurde ein exploratives Ziel hinzugefügt, um Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit bei Teilnehmern mit stabiler HIV-Erkrankung zu beschreiben. • Die Stichprobengröße für Phase 2/3 wurde auf ~43.998 erhöht. • Es wurde klargestellt, dass Einschlusskriterium 4 (d. h. Teilnehmer mit einem höheren Risiko für die Ansteckung mit COVID-19) nur für Phase 2/3 gilt, und es wurden einige Beispiele bereitgestellt. • Ausschlusskriterium 2 (d. h. bekannte Infektion mit HIV, HCV oder HBV) für Phase 3 entfernt und Kriterien für HIV-positive Teilnehmer hinzugefügt. • Die untere Altersgrenze wurde herabgesetzt und die obere Altersgrenze für die Aufnahme in Phase 2/3 entfernt, um BNT162b2 30 µg bei älteren Jugendlichen und Personen über 85 Jahren zu bewerten; Der Titel und andere Verweise auf Erwachsene wurden aktualisiert, um sie an diese Änderung anzupassen. • Die immunologischen Tests wurden umbenannt, um sie an andere Dokumente auf Programmebene anzupassen. • Der Verweis auf das SARS-CoV-2-Volllängen-P2-Mutanten-Präfusions-Spike-Glykoprotein (P2 S) wurde als „Hinweis“ entfernt. • Es wurde klargestellt, dass ein positives SARS-CoV-2-NAAT-Ergebnis ohne Symptome nicht zum Abbruch der Studienintervention führen sollte. • Es wurde klargestellt, dass potenzielle COVID-19-Erkrankungen, die mit der Definition des klinischen Endpunkts übereinstimmen, berücksichtigt werden solltennicht als UE erfasst werden. • Die Beschreibungen der Analysepopulationen wurden aktualisiert, um sie an das Studien-SAP anzupassen.

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
Protokolländerung 5	24. Juli 2020	Folgende behördliche Rückmeldungen: • Stufe 1 wurde in Phase 1 umbenannt, Stufe 2 entfernt und Stufe 3 in Phase 2/3 umbenannt. • Es wurde klargestellt, dass ein einzelner Impfstoffkandidat, der in zwei Dosen im Abstand von 21 Tagen verabreicht wird, in Phase 2/3 untersucht wird. • Es wurde angegeben, dass der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg ist. • Die Möglichkeit zur Untersuchung von BNT162b3 wurde entfernt. • Die Immunogenitätsdaten werden für die ersten 360 Teilnehmer bis zu einem Monat nach Dosis 2 und nicht bis zu 21 Tage nach Dosis 1 zusammengefasst. • Bereitstellung weiterer Einzelheiten zu den Sponsormitarbeitern, die in Phase 2/3 entblindet werden. • Es wurde geklärt, welche Abbruchregeln für welche Phase der Studie gelten. Zusätzlich: • Klärung der AE-Meldepflichten für potenzielle COVID-19-Erkrankungen. • Aktualisiert, dass Besuch 1 in Phase 2/3 an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden kann. • Die Immunogenitätsziele in Phase 2/3 wurden zu explorativen Zwecken verschoben. • Es wurde ein zusätzliches Einschlusskriterium hinzugefügt, um Teilnehmer einzuschreiben, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer Ansteckung mit COVID-19 besteht. • Modifiziertes Ausschlusskriterium 5, sodass Teilnehmer mit einer früheren klinischen oder mikrobiologischen Diagnose von COVID-19 von allen Phasen der Studie ausgeschlossen werden. • Es wurde klargestellt, dass es zwei vollständig verfügbare Wirksamkeitspopulationen geben wird. • Es wurde klargestellt, dass für alle Teilnehmer Immunogenitätsproben entnommen werden; Die Analysen basieren je nach Zweck auf Ergebnissen aus Teilmengen von Proben. • Aktualisiert, dass der dreistufige Ansatz zur Zusammenfassung von UEs nur in Phase 2/3 durchgeführt wird. • Aktualisiert, dass bei jeder Zwischenanalyse zur Wirksamkeit nur das erste primäre Ziel bewertet wird. • Geändert, um für alle Zwischenanalysen die gleiche A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (99,5 %) zu verwenden, was zu Änderungen der Fallaufteilung in den Tabellen 5, 6 und 7 führte. • Die Stopp- und Alarmregelparameter für erweitertes COVID-19 wurden aktualisiert.

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
Protokolländerung 4	30. Juni 2020	Angesichts der sich schnell entwickelnden Pandemiesituation und der Notwendigkeit, VE so schnell wie möglich nachzuweisen, wurde das Protokoll geändert, um neue Wirksamkeitsziele zu erreichen. Diese neuen Wirksamkeitsziele und entsprechenden Endpunkte wurden Abschnitt 3 hinzugefügt. Zur Unterstützung der Studie des BNT162b3-Kandidaten am Menschen stehen weitere nichtklinische Daten zur Verfügung, und der Kandidat wurde dem Protokoll hinzugefügt. Der 6-monatige telefonische Kontakt zur Sicherheitsnachuntersuchung wurde für Teilnehmer der Stufe 3 auf einen persönlichen Besuch umgestellt, um die Abholung eines zu ermöglichen Immunogenitätsblutprobe. Der Besuch bei einer COVID-19-Erkrankung bietet jetzt mehr Flexibilität, um einen Fern- oder persönlichen Besuch zu ermöglichen. Die Symptome der COVID-19-Erkrankung wurden aktualisiert, um sie an die von der FDA akzeptierten Definitionen anzupassen; Diese Änderung spiegelt sich auch in den Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung der Immatrikulation wider. UE, die zwischen der Einwilligung und der Dosierung auftreten, werden nun im CRF für UE (und nicht mehr in der Krankengeschichte) gemeldet, um mit der neuesten Pfizer-Protokollvorlage übereinzustimmen. An den Überschriften wurden Änderungen vorgenommen, um sie an die neueste Pfizer-Protokollvorlage anzupassen. Es wurde klargestellt, dass nur ein nicht verblindeter Standortmitarbeiter die Randomisierungsnummer und Studieninterventionszuordnung des Teilnehmers erhalten darf. Zusätzliche Zwischenanalysen wurden hinzugefügt, um VE und Sinnlosigkeit während der Studie zu bewerten. Aufgrund des Feedbacks der Regulierungsbehörden wurde ein Anhang hinzugefügt, der die Halte- und Warnregeln zur Überwachung auf potenziell verstärkte COVID-19-Infektionen beschreibt.
Protokolländerung 3	10. Juni 2020	Da Daten aus dieser Studie und der BNT162-01-Studie in Deutschland verfügbar wurden, wurden folgende Entscheidungen getroffen: • Derzeit werden die Impfstoffkandidaten BNT162a1 und BNT162c2 nicht untersucht. Daher wurden diese Kandidaten aus dem Protokoll entfernt.

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
		• Um weitere niedrigere Dosierungen der modRNA-Kandidaten zu untersuchen. Daher ist für BNT162b1 und BNT162b2 offiziell eine Dosis von 20 µg enthalten. • Um individuelle und Gruppendosierungsänderungen für die zweite Dosis der Studienintervention zu ermöglichen. Aufgrund der Rückmeldungen der Aufsichtsbehörden wurde der Impfstoffkandidat BNT162b3 aus dem Protokoll gestrichen, bis weitere nichtklinische Daten zur Unterstützung der Studie am Menschen verfügbar sind. Angesichts der sich rasch entwickelnden Pandemiesituation werden bei ausgewählten Teilnehmern, die zustimmen, zusätzliche Blutproben für explorative COVID-19-Forschung entnommen, um einen immunologischen Ersatzschutz zu schaffen. Um die Flexibilität bei der Anmeldung von Teilnehmern zu erhöhen, wurde ein erweitertes Screening-Fenster (von 14 auf 28 Tage erhöht) für Sentinel-Teilnehmer in Stufe 1 hinzugefügt. Dies gilt als akzeptabel, da von den teilnahmeberechtigten Teilnehmern erwartet wird, dass sie entweder gesund sind oder einen stabilen Gesundheitszustand haben. Um die Anzahl der Dosen zu erhöhen, die aus verfügbaren Impfstofffläschchen gewonnen werden können, führen nicht alle Dosisstufen zu einem Dosierungsvolumen von 0,5 ml. Genaue Dosierungsanweisungen finden Sie im IP-Handbuch. Um die Meldung von COVID-19-Erkrankungsdiagnosen und potenziellen Symptomen an den Prüfer zu erleichtern, können Teilnehmer ein E-Tagebuch für COVID-19-Erkrankungen nutzen.
Protokolländerung 2	27. Mai 2020	Angesichts der Dringlichkeit der Pandemiesituation ermöglichen die folgenden Änderungen die Bestimmung der angemessenen menschlichen Dosis sowohl für jüngere als auch für ältere Erwachsene, um schnell in die nächste Phase der klinischen Bewertung überzugehen: • Ein neuer Impfstoffkandidat, BNT162b3, hinzugefügt, modRNA, die für ein membranverankertes RBD kodiert • Für Impfstoffkandidaten, die auf der modRNA-Plattform basieren (z. B. BNT162b1, BNT162b2 und BNT162b3), wurde eine Dosisstufe von 50 µg hinzugefügt. • Die für das IRC erforderlichen Kriterien zur Bestimmung der Dosissteigerung in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen und des Aufstiegs in Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren wurden geändert

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
		Zusätzlich: • Hämoglobinveränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden aus der Bewertungsskala für Laboranomalien entfernt, da Anomalien auf der Grundlage absoluter Werte bewertet werden sollten
Protokolländerung 1	13. Mai 2020	• Folgende behördliche Rückmeldungen: • Geänderte Ausschlusskriterien und verbotene inhalative/vernebelte Kortikosteroide für Sentinel-Teilnehmer in Stufe 1 • Es wurde klargestellt, dass der Schnelltest für eine frühere COVID-19-Infektion für Sentinel-Teilnehmer in Stufe 1 nur zu Screeningzwecken verwendet wird • Zeitrahmen für Stoppregeln entfernt • Es wurde erklärt, dass Daten, die die Auswahl des/der Impfstoffkandidaten/Dosisstufe(n) und Zeitplan(e) für die Stufen 2 und 3 unterstützen, der FDA zur Prüfung vorgelegt werden • Nach ersten Erfahrungen aus der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01): • Die Dosiswerte für BNT162a1 und BNT162c2 wurden verringert Zusätzlich: • Klärung der Rollen von BioNTech und Pfizer • Geänderter Text, sodass die Entscheidung des IRC, die Gruppe(n) in die Stufen 2 und 3 zu überführen, auf Sicherheits- und Immunogenitätsdaten nach Dosis 1 oder 2 basieren kann • Präzisierte Anforderungen an Sicherheitsdaten, um eine Dosissteigerung zu ermöglichen • Geänderter Text, sodass die Progression zu Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren auf Daten derselben RNA-Plattform basieren kann • Es wurde eine protokolladministrative Änderung vorgenommen, um die Variantenbezeichnung und das kodierte Antigen zu BNT162c2 zu korrigieren • Es wurde klargestellt, dass der SARS-CoV-2-Neutralisierungstest kein Wildtyp-Virus verwendet • Es wurde klargestellt, dass der SARS-CoV-2-Spike-Proteinbindungs-Antikörpertest spezifisch für die S1-Untereinheit ist • Es wurde klargestellt, dass die Wirksamkeit gegen COVID-19 auf dem Verhältnis der Krankheitsrate (nicht der Infektionsrate) basiert • Es wurde eine administrative Änderung des Protokolls aufgenommen, um festzulegen, dass das Studien-Placebo in einem Glas- oder Plastikfläschchen geliefert werden kann

Dokumentenverlauf		
Dokumentieren	**Versionsdatum**	**Zusammenfassung und Begründung für Änderungen**
		• Ein Tippfehler in Abschnitt 6.5.1 bezüglich des Zeitrahmens für den vorherigen Erhalt von Blut-/ Plasmaprodukten oder Immunglobulinen wurde korrigiert • Ein Tippfehler in Tabelle 2 bezüglich der unteren Grenze des Durchmessers (cm) für leichte Rötung und Schwellung wurde korrigiert • Die °C-Fieberskala in Tabelle 4 wurde aktualisiert, um sicherzustellen, dass alle potenziellen °F-Werte korrekt zugeordnet werden • Es wurde eine administrative Änderung des Protokolls aufgenommen, um klarzustellen, dass für Sentinel-Teilnehmer in Stufe 1 ein Schnelltest auf eine frühere COVID-19-Infektion durchgeführt und eine Serumprobe für eine mögliche zukünftige Beurteilung entnommen wird • Es wurde klargestellt, dass nach dem Screening körperliche Untersuchungen bei Sentinel-Teilnehmern in Stufe 1 durchgeführt werden • Die Beschreibungen der zu analysierenden Populationen wurden präzisiert, um sie an den statistischen Analyseplan anzupassen • Etwa 6 Monate nach Dosis 2 wurde für alle Teilnehmer in Stufe 3 eine vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse hinzugefügt • Geänderter Text, sodass die Stoppregeln für eine RNA-Plattform und nicht für einen bestimmten Impfstoffkandidaten gelten
Originalprotokoll	15. April 2020	N / A

Diese Änderung umfasst alle bisherigen Überarbeitungen, einschließlich Änderungen, die auf Antrag der Gesundheitsbehörden der Länder und IRBs/ECs vorgenommen wurden.

INHALTSVERZEICHNIS

LISTE DER TABELLEN

1. ZUSAMMENFASSUNG DES PROTOKOLLS

1.1. Zusammenfassung

Kurzer Titel: Eine Phase-1/2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen

Begründung

Eine in Wuhan, China, entdeckte Lungenentzündung unbekannter Ursache wurde erstmals im Dezember 2019 gemeldet. Am 8. Januar 2020 wurde der Erreger, der diesen Ausbruch verursachte, als neuartiges Coronavirus 2019 identifiziert. Der Ausbruch wurde am 30. Januar zu einer gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite erklärt 2020. Am 12. Februar 2020 wurde das Virus offiziell als schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet, und die WHO benannte die durch SARS-CoV-2 verursachte Krankheit offiziell als Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19). . Am 11. März 2020 hat die WHO den Status des COVID-19-Ausbruchs von „Epidemie“ auf „Pandemie“ hochgestuft, der sich nun weltweit mit hoher Geschwindigkeit ausbreitet.

Derzeit gibt es keine zugelassenen Impfstoffe zur Vorbeugung einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder COVID-19. Angesichts der schnellen Übertragung von COVID-19 und der Häufigkeit von Krankheiten in den Vereinigten Staaten und anderswo ist die schnelle Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs von größter Bedeutung.

BioNTech hat RNA-basierte Impfstoffkandidaten mithilfe eines Plattformansatzes entwickelt, der die schnelle Entwicklung von Impfstoffen gegen neu auftretende Viruserkrankungen, einschließlich SARS-CoV-2, ermöglicht. Jeder Impfstoffkandidat basiert auf einer Plattform nukleosidmodifizierter Messenger-RNA (modRNA, BNT162b). Jeder Impfstoffkandidat exprimiert 1 von 2 Antigenen: das SARS-CoV-2-Volllängen-P2-mutierte Präfusions-Spike-Glykoprotein (P2 S) (Version 9) oder eine trimerisierte SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD). (Version 5). Die 2 SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten, die in dieser Studie getestet werden, sind daher:

BNT162b1 (Variante RBP020.3): eine modRNA, die für die RBD kodiert;

BNT162b2 (Variante RBP020.2): eine modRNA, die für P2 S kodiert.

Alle Kandidaten sind in der gleichen Lipid-Nanopartikel-Zusammensetzung (LNP) formuliert. Diese Studie soll die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit dieser prophylaktischen BNT162-Impfstoffe gegen COVID-19 untersuchen.

Ziele, Schätzungen und Endpunkte

Für Phase 1

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primär:	**Primär:**	**Primär:**
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Unerwünschte Ereignisse (UE) von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis • Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs
	Darüber hinaus beträgt der Anteil der Teilnehmer mit: • Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 • Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2	Einzelheiten zu den Laborparametern für Hämatologie und Chemie finden Sie inAbschnitt 10.2
Sekundär:	**Sekundär:**	**Sekundär:**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2	
	• Geometrische Mitteltiter (GMTs) zu jedem Zeitpunkt • Geometrischer mittlerer Faltenanstieg (GMFR) von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt danach Impfung • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
	• Geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) zu jedem Zeitpunkt • GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel
	• Geometrisches Mittelverhältnis (GMR), geschätzt durch das Verhältnis des geometrischen Mittels der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer zum geometrischen Mittel der Bindungs-IgG-Spiegel zu jedem Zeitpunkt	• Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer • S1-bindende IgG-Spiegel • RBD-bindende IgG-Spiegel

Für Phase 2/3

ZieleA	Schätzungen	Endpunkte
Primäre Wirksamkeit		
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 7 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die mindestens 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 7 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne bestätigt auftritt Hinweise auf eine Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die mindestens 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT
Primäre Sicherheit		
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 indie ersten 360 Teilnehmer randomisiert (Phase 2)	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Nebenwirkungen von Dosis 1 bis 7 Tage nach der zweiten Dosis • SAEs von Dosis 1 bis 7 Tage nach der zweiten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs

Ziele[A]	Schätzungen	Endpunkte
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 inalle Teilnehmer randomisiert in Phase 2/3	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der zweiten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der zweiten Dosis	• AEs • SAEs • In einer Untergruppe von mindestens 6000 Teilnehmern: Ö Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) Ö Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen)
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren in Phase 3	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der zweiten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der zweiten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs
Sekundäre Wirksamkeit		
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne bestätigt auftritt Hinweise auf eine Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19, das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage und bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion

ZieleA	Schätzungen	Endpunkte
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19, das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
Beschreibung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen), das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage und bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Beschreibung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen), das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer vorherigen Infektion auftritt Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT
Sekundäre Immunogenität		
Um die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf prophylaktisches BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zu Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren zu demonstrieren	GMR, geschätzt anhand des Verhältnisses des geometrischen Mittels der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer in den beiden Altersgruppen (12–15 Jahre bis 16–25 Jahre) 1 Monat nach Abschluss der Impfung	Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 1 Monat nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Explorativ		
Zur Bewertung der Immunantwort im Zeitverlauf auf prophylaktisches BNT162b2 und der Persistenz der Immunantwort bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung	GMC/GMT, GMFR und Prozentsatz der Teilnehmer mit Titern über den/den definierten Schwellenwerten, zu Studienbeginn und 1, 6, 12 und 24 Monate danach Abschluss der Impfung	• S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer
Zur Bewertung der Immunantwort (Nicht-S) auf SARS-CoV-2 bei Teilnehmern mit und ohne bestätigtem COVID-19 während der Studie		• N-bindender Antikörper
Beschreibung der serologischen Reaktionen auf den BNT-Impfstoffkandidaten in folgenden Fällen: • Bestätigtes COVID-19 • Bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf • SARS-CoV-2-Infektion ohne bestätigtes COVID-19		• S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer

Ziele[A]	Schätzungen	Endpunkte
Beschreibung der Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen mit bestätigter stabiler HIV-Erkrankung		• Alle oben beschriebenen Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsendpunkte
Beschreibung der Sicherheit und Immunogenität von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren, die mit einer Studienintervention geimpft wurden, die von durchgeführt wurde Herstellung „Prozess 1“ oder „Prozess 2“[B]		• Alle oben beschriebenen Sicherheitsendpunkte • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer

A. HIV-positive Teilnehmer in Phase 3 werden mit Ausnahme des spezifischen Sondierungsziels nicht in die Analyse der Ziele einbezogen.

B. SehenAbschnitt 6.1.1für eine Beschreibung des Herstellungsprozesses.

Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2/3-Studie zur Dosisfindung, Auswahl von Impfstoffkandidaten und Wirksamkeit an gesunden Personen.

Die Studie besteht aus zwei Teilen: Phase 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten und Dosisstufen; Phase 2/3: ein erweiterter Kohorten- und Wirksamkeitsteil. Diese Teile und der Fortschritt zwischen ihnen werden im Schema detailliert beschrieben (Abschnitt 1.2).

In der Studie werden die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von zwei verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 sowie die Wirksamkeit eines Kandidaten bewertet:

- Als 2-Dosen-Schema (im Abstand von 21 Tagen);
- In verschiedenen Dosierungen in Phase 1;
- In 3 Altersgruppen (Phase 1: 18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre; Phase 2/3: ≥ 12 Jahre [geschichtet als 12–15, 16–55 oder > 55 Jahre]).

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen in Phase 1 mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen jedoch möglicherweise nicht begonnen, Gruppen können vorzeitig beendet werden und/oder Gruppen können hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

Zahl der Teilnehmer

Jede Gruppe in Phase 1 wird aus 15 Teilnehmern bestehen (12 erhalten einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo). In dieser Phase werden 13 Gruppen untersucht, was insgesamt 195 Teilnehmern entspricht.

Der für Phase 2/3 ausgewählte Impfstoffkandidat, BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg, wird 21.999 Impfstoffempfänger umfassen. Die 12- bis 15-jährige Schicht wird bis zu etwa 2.000 Teilnehmer (1.000 Impfempfänger) umfassen, die an ausgewählten Prüfstandorten eingeschrieben sind. Es ist vorgesehen, dass mindestens 40 % der Teilnehmer der Altersgruppe >55 Jahre angehören. Eine gleiche Anzahl von Teilnehmern erhält ein Placebo, das heißt, sie werden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Interventionsgruppen und Dauer

In der Studie wird ein 2-Dosen-Schema (im Abstand von 21 Tagen) mit verschiedenen Dosierungen von 2 Prüfkandidaten für RNA-Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen COVID-19 in 3 Altersgruppen (Phase 1: 18 bis 55 Jahre, 65 bis 55 Jahre) evaluiert 85 Jahre alt; Phase 2/3: ≥12 Jahre alt [geschichtet als 12–15, 16–55 oder >55 Jahre alt]):

- BNT162b1 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für die RBD kodiert): 10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg
- BNT162b2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für P2 S kodiert): 10 µg, 20 µg, 30 µg

Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Bei Teilnehmern, die in Phase-1-Dosierungsarmen eingeschrieben sind und in Phase 2/3 nicht evaluiert werden, kann die Dauer der Nachbeobachtungszeit kürzer sein.

Datenüberwachungsausschuss oder anderer unabhängiger Aufsichtsausschuss

Für die Studie wird ein IRC eingesetzt, ein internes Pfizer-Komitee, das die Daten überprüft, um eine Dosissteigerung oder Änderungen bei der Fortführung bestimmter Gruppen zu ermöglichen.

Es wird ein externes Datenüberwachungskomitee (DMC) gebildet, das die kumulativen unverblindeten Daten während der gesamten Studie überprüft.

Statistische Methoden

Die Stichprobengröße für Phase 1 der Studie basiert nicht auf statistischen Hypothesentests.

Für Phase 2/3 wird die VE-Bewertung das Hauptziel sein. Die VE ist definiert als VE = 100 × (1 – IRR), wobei die IRR als Verhältnis der ersten bestätigten COVID-19-Erkrankungsrate in der Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe berechnet wird. Unter Annahme einer tatsächlichen VE von 60 % und vier geplanten Folgenabschätzungen werden 164 COVID-19-Fälle 90 % liefern.

Fähigkeit, auf echte VE zu schließen >30 %. Dies würde mit einer Gesamtzahl von 43.998 Teilnehmern (21.999 Impfstoffempfängern) erreicht werden, basierend auf der Annahme einer Inzidenz von 1,3 % pro Jahr in der Placebogruppe, einer Anhäufung von 164 primären Endpunktfällen innerhalb von 6 Monaten und einer Nichtauswertbarkeit von 20 % der Teilnehmer . Wenn die Angriffsrate viel höher ist, ist mit einer schnelleren Fallansammlung zu rechnen, sodass der primäre Endpunkt der Studie viel früher bewertet werden kann. Die Gesamtzahl der in Phase 2/3 eingeschriebenen Teilnehmer kann je nach der Inzidenz von COVID-19 zum Zeitpunkt der Einschreibung, der tatsächlichen zugrunde liegenden VE und einem möglichen vorzeitigen Abbruch aus Wirksamkeits- oder Sinnlosigkeitsgründen variieren.

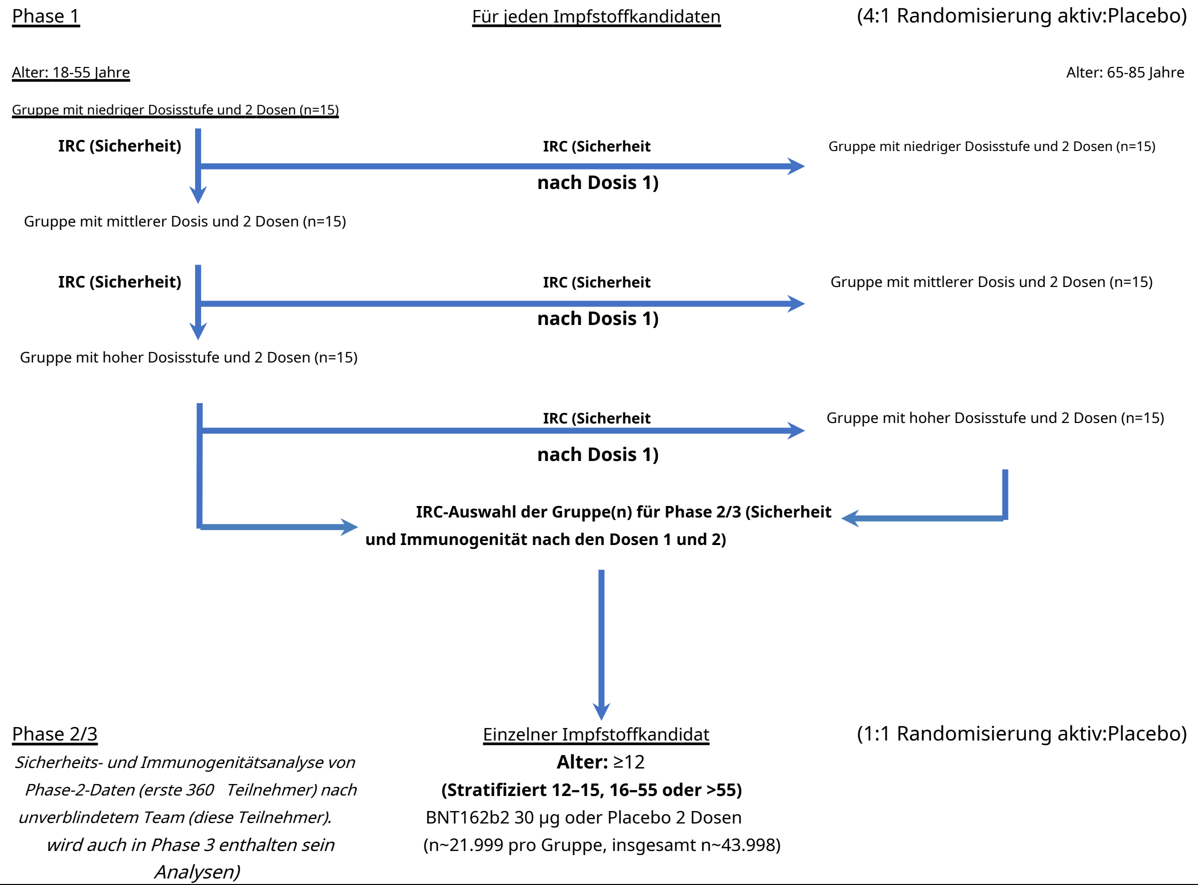
VE wird mithilfe eines Beta-Binomialmodells und der A-posteriori-Wahrscheinlichkeit des Auftretens von VE bewertet
> 30 % werden bewertet.

In Phase 3 werden bis zu etwa 2000 Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren erwartet. Die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf das prophylaktische BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren gegenüber der Reaktion bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren wird auf der Grundlage des GMR der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer unter Verwendung einer 1,5-fachen Marge beurteilt. Bei einer Stichprobengröße von 200 auswertbaren Teilnehmern (oder 250 Impfstoffempfängern) pro Altersgruppe ergibt sich eine Aussagekraft von 90,8 %, um die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die GMR zu deklarieren (untere Grenze von 95 % KI für GMR > 0,67).

Das primäre Sicherheitsziel wird durch deskriptive zusammenfassende Statistiken für lokale Reaktionen, systemische Ereignisse, UE/SAEs und abnormale hämatologische und chemische Laborparameter (nur Phase 1) für jede Impfstoffgruppe bewertet. Zur Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Phase 2/3 wird ein dreistufiger Ansatz verwendet.

Mit Ausnahme des Ziels, die Nichtunterlegenheit der Immunantwort bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zu Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren zu beurteilen, werden die anderen Immunogenitätsziele deskriptiv nach GMT, GMC, GMFR und dem Prozentsatz der Teilnehmer mit ≥4 bewertet -facher Anstieg, Prozentsatz der Teilnehmer mit ≥ dem angegebenen Schwellenwert und GMC-Verhältnis sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (CIs) für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel zu den verschiedenen Zeitpunkten.

1.2. Schema



Phase 2/3

Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse von Phase-2-Daten (erste 360 Teilnehmer) nach unverblindetem Team (diese Teilnehmer). wird auch in Phase 3 enthalten sein Analysen)

Einzelner Impfstoffkandidat
Alter: ≥12
(Stratifiziert 12–15, 16–55 oder >55)
BNT162b2 30 µg oder Placebo 2 Dosen
(n~21.999 pro Gruppe, insgesamt n~43.998)

(1:1 Randomisierung aktiv:Placebo)

Abkürzung: IRC = Internal Review Committee.

1.3. Zeitplan der Aktivitäten

Die SoA-Tabelle bietet einen Überblick über die Protokollbesuche und -verfahren. Detaillierte Informationen zu jedem Verfahren und jeder Bewertung, die für die Einhaltung des Protokolls erforderlich sind, finden Sie im Abschnitt STUDIENBEWERTUNG UND -VERFAHREN des Protokolls.

Der Prüfer kann zusätzlich zu den in der SoA-Tabelle aufgeführten Besuchen (ungeplante Besuche) planen, um Evaluierungen oder Beurteilungen durchzuführen, die zum Schutz des Wohlbefindens des Teilnehmers erforderlich sind.

1.3.1. Phase 1

Ein ungeplanter Besuch bei einer potenziellen COVID-19-Erkrankung und ein ungeplanter Besuch bei einem potenziellen COVID-19-Rekonvaleszenten sind zu jedem Zeitpunkt zwischen Besuch 1 (Impfung 1) und Besuch 10 (24-monatige Nachuntersuchung) erforderlich, bei dem der Verdacht auf COVID-19 besteht.

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste- Tag Folgen- nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen- nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen- nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen- nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen- nach oben Besuchen	6 Monate Folgen- nach oben Besuchen	12- Monat Folgen- nach oben Besuchen	24- Monat Folgen- nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung BesuchenA	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 28 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	175 to 189 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Holen Sie eine Einverständniserklärung ein	X												
Teilnehmernummer vergeben	X												
Erhalten Sie Demographie und Daten zur Krankengeschichte	X												
Informieren Sie sich über die aktuell eingenommenen Medikamente	X												
Führen Sie eine körperliche Untersuchung durch	X	X	X	X	X	X	X						

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Besuchen[A]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 28 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	175 to 189 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Messen Sie die Vitalfunktionen (einschließlich Körpertemperatur)	X	X	X	X	X	X	X						
Entnehmen Sie eine Blutprobe für hämatologische und chemische Labortests[B]	~10 ml		~10 ml	~10 ml	~10 ml	~10 ml							
Entnehmen Sie eine Screening-Blutprobe für HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests	~10 ml												
Serologischer Test auf eine frühere COVID-19-Infektion	~20 ml												
Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest durch (falls zutreffend)	X	X			X								
Nehmen Sie Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel)[C]		X			X							X	
Sammeln Sie Informationen zu Impfstoffen außerhalb der Studie	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Bestätigen Sie die Berechtigung	X	X			X								
Sammeln Sie verbotene Medikamente			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Überprüfen Sie die Hämatologie und Ergebnisse der Chemie		X		X	X	X	X						
Überprüfen Sie die vorübergehende Verzögerung Kriterien		X			X								

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Besuchen[A]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 28 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	175 to 189 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Bestätigen Sie die Verwendung von Verhütungsmitteln (falls zutreffend)	X	X	X	X	X	X	X	X					
Erhalten Sie die Randomisierungsnummer und die Studienintervention Zuweisung		X											
Entnehmen Sie eine Blutprobe zur Beurteilung der Immunogenität		~50 ml		~50 ml	~50 ml	~50 ml + Optional[e] ~170 ml	~50 ml + Optional[e] ~170 ml	~50 ml + Optional[e] ~170 ml	~20 ml	~20 ml	~20 ml		~20 ml
Studienintervention durchführen		X			X								
Bewerten Sie akute Reaktionen mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung der Studienintervention[D]		X			X								
Teilnehmer erklären Kommunikationsmethoden (auch für E-Tagebuch Abschluss), unterstützen Sie den Teilnehmer beim Herunterladen der App oder stellen Sie ihm bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät zur Verfügung		X											
Thermometer und Messgerät bereitstellen		X			X								
Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten zur Reaktogenität (die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal)		◄	─	►	◄	►							

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Besuchen[a]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 28 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	175 to 189 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Überprüfung läuft E-Tagebuch zur Reaktogenität Symptome und Stopptermine erhalten					X		X						
Sammeln Sie gegebenenfalls AEs und SAEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sammeln Sie das E-Tagebuch oder helfen Sie dem Teilnehmer beim Löschen Anwendung											X		

Besuchsnummer	Vorführung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Vorführung	Vax 1	Nächste-Tag Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 1)	Vax 2	1 Woche Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	2 Wochen Folgen-nach oben Besuchen (Vax 2)	1 Monat Folgen-nach oben Besuchen	6 Monate Folgen-nach oben Besuchen	12-Monat Folgen-nach oben Besuchen	24-Monat Folgen-nach oben Besuchen	Potenzial COVID 19 Erkrankung Besuchen[A]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	0 bis 28 Tage Vor Besuchen Sie 1	Tag 1	1 bis 3 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuchen Sie 1	19 bis 23 Tage Nach Besuchen Sie 1	6 bis 8 Tage Nach Besuch 4	12 bis 16 Tage Nach Besuch 4	28 bis 35 Tage Nach Besuch 4	175 to 189 Tage Nach Besuch 4	350 to 378 Tage Nach Besuch 4	714 bis 742 Tage Nach Besuch 4	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Erkrankung Beginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Sammlung von COVID-19-bezogene klinische und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose)												X	X

Abkürzungen: e-diary = elektronisches Tagebuch; HBc Ab = Hepatitis-B-Kernantikörper; HBsAg = Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HCV-Ab = Hepatitis-C-Virus-Antikörper; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; vax = Impfung.

A. Der Besuch bei einer COVID-19-Erkrankung kann als persönlicher oder telemedizinischer Besuch durchgeführt werden.

B. Hämatologie: Hämoglobin, großes Blutbild mit Differentialblutbild und Blutplättchen. Blutchemie: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Blutharnstoffstickstoff (BUN) und Kreatinin.

C. Bei den Besuchen 1 und 4 werden zwei Abstriche entnommen. Einer wird (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) innerhalb von 24 Stunden getestet und die Impfung wird nur fortgesetzt, wenn er NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist. Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.

D. Die ersten 5 Teilnehmer jeder Gruppe werden nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 4 Stunden lang vor Ort beobachtet. Die weitere Impfung beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers.

e. Bei einem der Besuche wird optional eine Blutentnahme von ca. 170 ml durchgeführt (von ausgewählten Teilnehmern, die zustimmen) zur explorativen COVID-19-Forschung.

1.3.2. Phase 2/3

Zu jedem Zeitpunkt zwischen Besuch 1 (Impfung 1) und Besuch 6 (24-monatiger Folgebesuch), bei dem potenzielle COVID-19-Symptome gemeldet werden, sind ein ungeplanter Besuch bei einer potenziellen COVID-19-Erkrankung und ein ungeplanter Besuch bei einem potenziellen COVID-19-Rekonvaleszenten erforderlich MIS-C.

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Nachverfolgen Besuchen	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch[A]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1[B]	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	175 bis 189 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Holen Sie eine Einverständniserklärung ein	X							
Teilnehmernummer vergeben	X							
Erhalten Sie Demografie- und Krankengeschichtedaten	X							
Führen Sie eine klinische Beurteilung durch[c]	X							
Notieren Sie bei HIV-positiven Teilnehmern die aktuelle CD4-Zahl und die HIV-Viruslast	X		X	X	X	X		
Messen Sie Größe und Gewicht	X							
Temperatur messen (Körper)	X	X						
Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest durch (falls zutreffend)	X	X						
Bestätigen Sie die Verwendung von Verhütungsmitteln (falls zutreffend)	X	X	X					
Sammeln Sie Informationen zu Impfstoffen außerhalb der Studie	X	X	X	X				
Sammeln Sie verbotene Medikamente		X	X	X	X	X	X	X
Bestätigen Sie die Berechtigung	X	X						
Überprüfen Sie die Kriterien für vorübergehende Verzögerungen	X	X						
Entnehmen Sie eine Blutprobe zur Beurteilung der Immunogenität[D]	~20 ml/ ~10 ml		~20 ml/ ~10 ml	~20 ml/ ~10 ml	~20 ml/ ~10 ml	~20 ml/ ~10 ml		~20 ml/ ~10 ml
Nehmen Sie einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel).	X	X					X	

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Nachverfolgen Besuchen	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch[A]	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1[B]	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	175 bis 189 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Erhalten Sie die Randomisierungsnummer und die Zuordnung der Studieninterventionen	X							
Studienintervention durchführen	X	X						
Bewerten Sie akute Reaktionen mindestens 30 Minuten nach der Verabreichung der Studienintervention	X	X						
Erklären Sie den Teilnehmern die Kommunikationsmethoden (einschließlich des Ausfüllens des E-Tagebuchs), unterstützen Sie den Teilnehmer beim Herunterladen der App oder stellen Sie ihm bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät zur Verfügung	X							
Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer über ein Thermometer (alle Teilnehmer) und ein Messgerät verfügt (Nur Teilnehmer der Reaktogenitätsuntergruppe)	X	X						
Überprüfen Sie die E-Tagebuch-Daten zur Reaktogenität (die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal)[e]	←→	←→						
Überprüfen Sie die aktuellen Reaktogenitätssymptome im E-Tagebuch und erhalten Sie Endtermine[e]		X	X					
Sammeln Sie gegebenenfalls AEs und SAEs	X	X	X	X[F]	X[F]	X[F]	X	X[F]
Sammeln Sie das E-Tagebuch oder helfen Sie dem Teilnehmer beim Löschen des Antrags						X		